

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 7 月 4 日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/051815 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/47, 413/12, 239/54,
405/04 // A61K 31/4245, 31/513, 31/506

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11371

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 25 日 (25.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-395012
2000 年 12 月 26 日 (26.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 杉浦 恒行 (SUG-
IURA, Tsuneyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡
島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社
水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 堀内 俊秀 (HORI-
UCHI, Toshihide) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島
本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無
瀬総合研究所内 Osaka (JP). 宮崎 徹 (MIYAZAKI, Toru)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目
1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所
内 Osaka (JP). 小嶋 勉 (KOJIMA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒

913-0032 福井県 坂井郡 三国町山岸テクノポート 1 丁
目 5 番 2 号 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内
Fukui (JP). 橋本 信介 (HASHIMOTO, Shinsuke) [JP/JP];
〒913-0032 福井県 坂井郡 三国町山岸テクノポート
1 丁目 5 番 2 号 小野薬品工業株式会社 福井総合研
究所内 Fukui (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

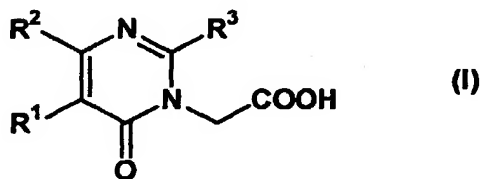
添付公開書類:

— 国際調査報告書

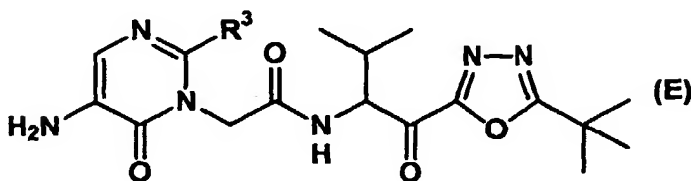
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

(54) 発明の名称: ピリミジン誘導体化合物およびそれらの製造方法



(I)



(E)

(57) Abstract: Pyrimidine derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof, and a process for preparing the same. The pyrimidine derivatives or the salts are useful as essential intermediates in the synthesis of drugs, and according to the process, compounds of the general formula (E) useful as drugs or nontoxic salts thereof can be prepared more efficiently as compared with the processes of the prior art. (I) (E) [In the formulae, each symbol is as defined in the description.]

[続薬有]

WO 02/051815 A1

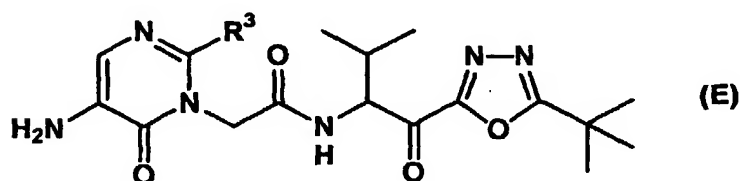
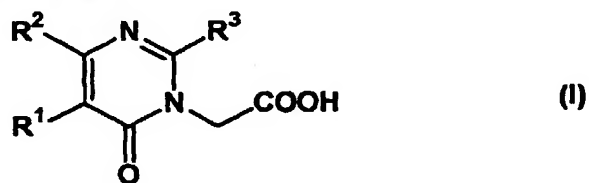


(57) 要約:

一般式 (I) で示されるピリミジン誘導体化合物またはそれらの塩およびそれらの製造方法。

一般式 (I) で示されるピリミジン誘導体またはそれらの塩は医薬品の重要な合成中間体として有用である。本発明の製造方法によれば、医薬品として有用な式 (E) で示される化合物またはその非毒性塩を従来の方法に比べて効率的に製造することができる。

(式中の記号は明細書に記載の通り。)



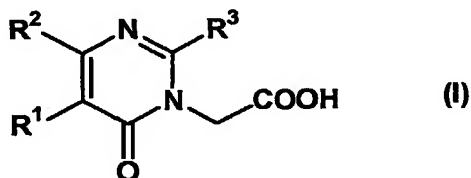
明 細 書

ピリミジン誘導体化合物およびそれらの製造方法

5 技術分野

本発明は、医薬品中間体として有用な一般式 (I) で示される新規なピリミジン誘導体および／またはそれらを用いた医薬品の製造方法に関する。さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)



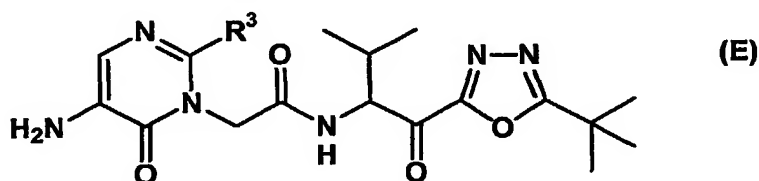
10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示されるピリミジン誘導体化合物またはそれらの塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを用いた、一般式 (E)



15

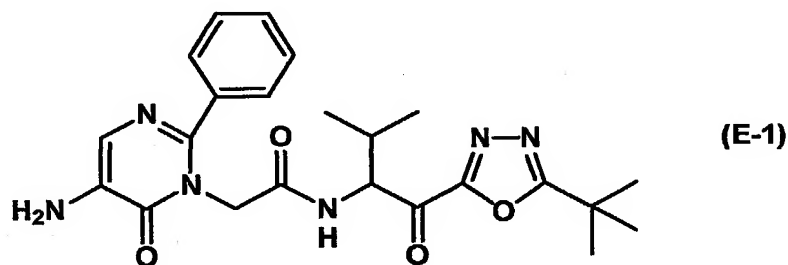
で示される (R S) -N- [1- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) -2-メチルプロピル] -2- (5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアミド誘導体化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法に関する。

背景技術

一般式 (E) で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、セリンプロテアーゼ (特に、エラスターゼ) 阻害剤として有用であることが、WO98/24806

5 号に記載されている。

一般式 (E) で示される化合物のうち、 R^3 がフェニル基を表わす化合物、すなわち、式 (E-1)

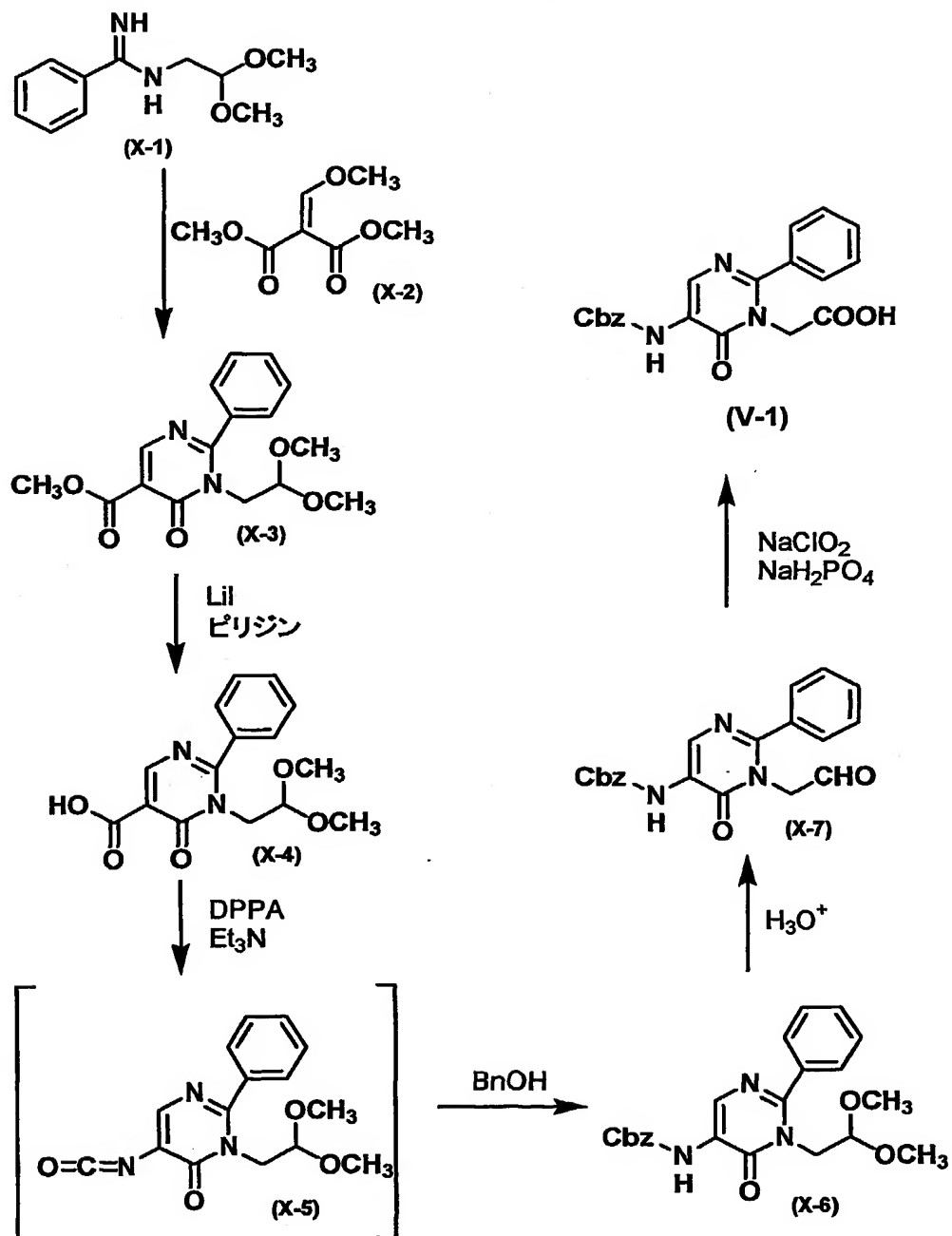


で示される (R S) -N- [1- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジ
10 アゾール-2-イルカルボニル) -2-メチルプロピル] -2- (5-アミ
ノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)
アセトアミドまたはその非毒性塩が経口エラスターゼ阻害剤として有用であ
ることが、J. Med. Chem., vol.43, 4927-4929 (2000) に記載されている。

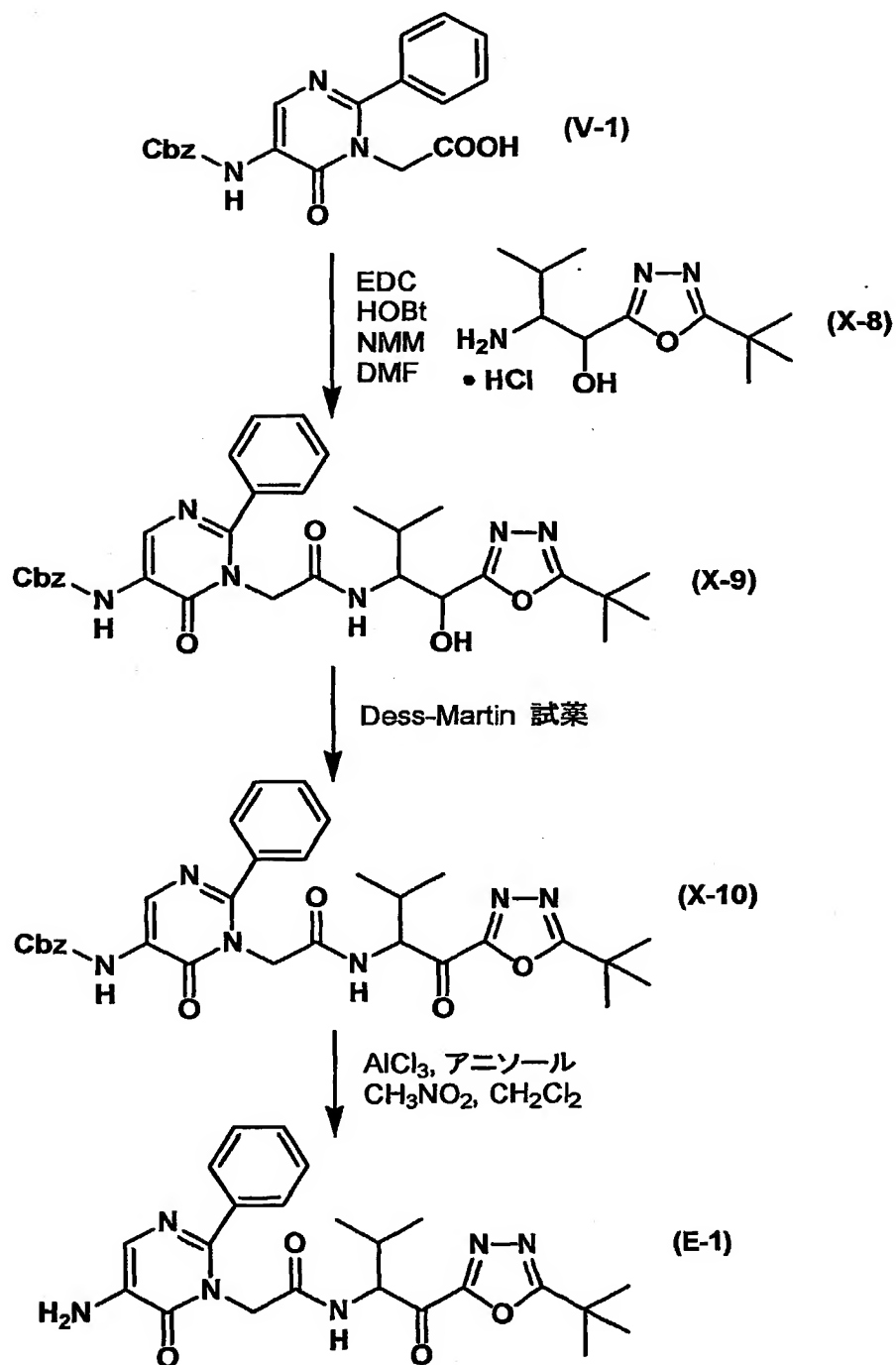
そこで、式 (E-1) で示される化合物を製造する方法について種々検討
15 が行なわれ、現在まで以下の方法が知られている。

(1) WO98/24806 号には、J. Med. Chem., vol.39, 98-108 (1995) 記載の方法 (反
応工程式 1 に示した方法) によって、式 (V-1) で示される 5-ベンジル
オキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピ
リミジン-1-イル酢酸を製造し、これを鍵中間体とし、さらに、反応工程
20 式 2 に示した方法によって、式 (E-1) で示される化合物が製造されるこ
とが記載されている。

反応工程式 1



反応工程式 2



反応工程式 1 および 2 中、

Et₃N は、トリエチルアミンを表わし、

DPPA は、ジフェニルリン酸アジドを表わし、

BnOH は、ベンジルアルコールを表わし、

5 Cbz は、ベンジルオキシカルボニル基を表わし、

EDC は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドを表わし、

HOBt は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わし、

NMM は、N-メチルモルホリンを表わし、

10 DMF は、ジメチルホルムアミドを表わす。

反応工程式 1 で示される方法では、式 (X-4) で示される化合物から式 (X-6) で示される化合物を製造するために、クルチウス転位反応を行っている。しかし、この転位反応では反応進行時に窒素ガスが大量に生成する。この窒素ガスは実験室レベルでの少量合成においては、問題とならない

15 が、工業的大量合成に際して大きな問題であった。このような点から、クルチウス転位反応を行なわないピリミジン誘導体の製造方法が望まれていた。

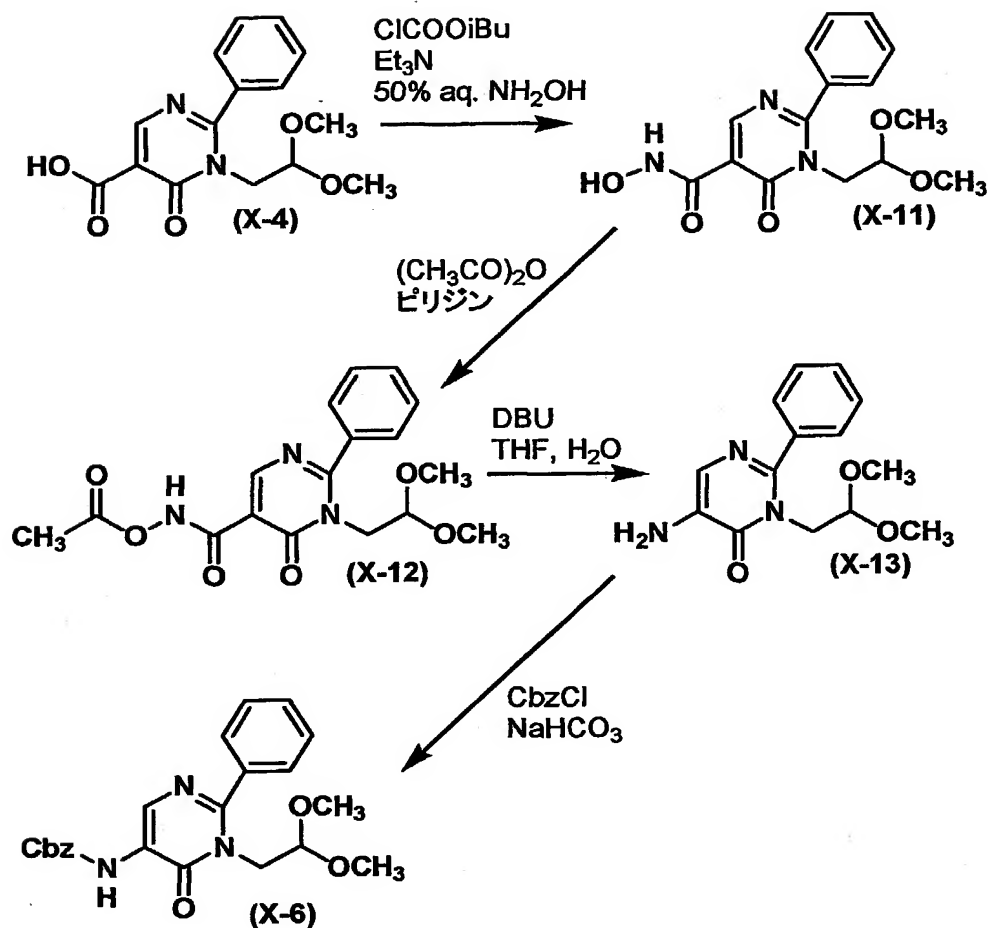
また、WO98/24806 号で示される方法では、式 (E-1) で示されるピリミジン誘導体は、式 (X-1) で示されるアミジン化合物と式 (X-2) で示されるメトキシメチレンマロン酸ジメチルの反応から 8 段階で製造される。

20 そこで、式 (E-1) で示されるピリミジン誘導体の工業的大量合成を行なうにおいては、もっと効率のよい、短段階で製造できる方法が望まれていた。

(2) WO00/55140 号には、反応工程式 1 中の式 (X-4) で示される化合物から式 (X-6) で示される化合物の改良製造法が開示されている。すなわち、この方法は、クルチウス転位反応を行なわないピリミジン誘導体の製造

25 方法である (反応工程式 3 参照)。

反応工程式 3



反応工程式 3 中、

Et_3N は、トリエチルアミンを表わし、

$\text{ClCOO}i\text{Bu}$ は、クロロ炭酸イソブチルを表わし、

5 DBUは、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンを表わし、

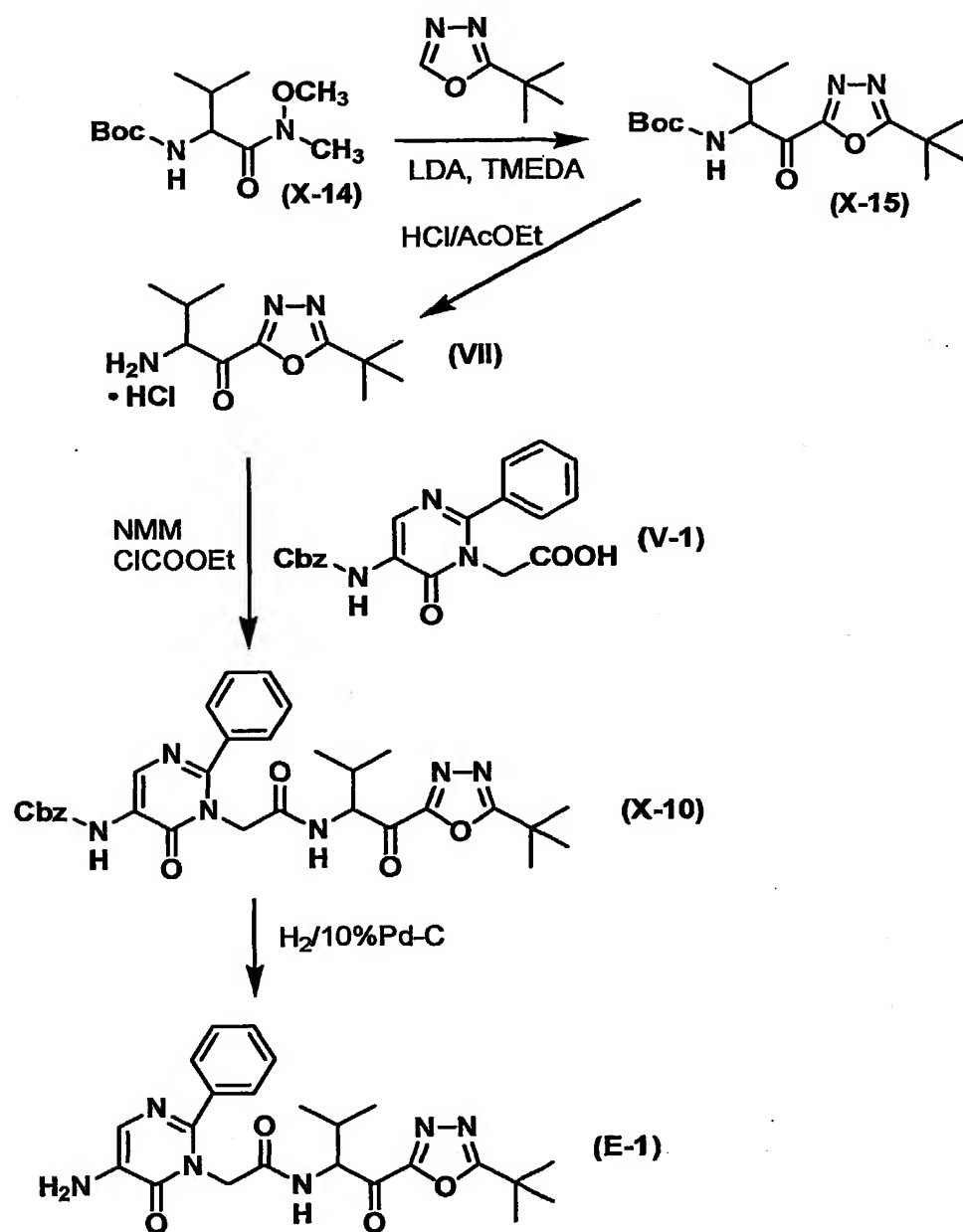
THFは、テトラヒドロフランを表わし、

C b z C 1 は、ベンジルオキシカルボニルクロライドを表わす。

反応工程式 3 で示される方法では、クルチウス転位反応を回避できるが、式 (X-4) で示される化合物から式 (X-6) で示される化合物を製造するために、4 段階を要している。従って、工業的大量合成を行なうにおいて
5 は、この方法よりもっと効率のよい、短段階で製造できる方法が望まれていた。

(3) WO00/55145 号には、式 (E-1) で示される (R S) -N-[1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,
10 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアミドまたはその非毒性塩の製造方法が開示されている (反応工程式 4 参照)。

反应工程式 4



反应工程式 4 中、

LDAは、リチウムジイソプロピルアミドを表わし、

TMEDAは、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンを表わし、

Bocは、tert-ブチルオキシカルボニル基を表わし、

AcOEtは、酢酸エチルを表わし、

5 NMMは、N-メチルモルホリンを表わし、

ClCOOEtは、クロロ炭酸エチルを表わし、

Cbzは、ベンジルオキシカルボニル基を表わす。

反応工程式4で示される方法では、式(V-1)で示される化合物またはその塩と式(VII)で示される化合物またはその塩をアミド化反応に付した後

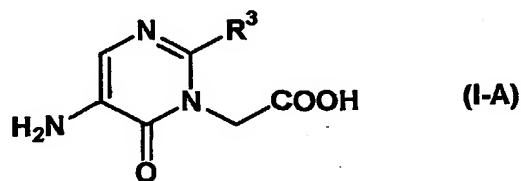
10 に、ベンジルオキシカルボニル基の脱保護反応を行なわなければならない。

さらに、この脱保護反応は、非常に希薄な溶液中で行なわれなければならないという、工業化するにあたって不利な条件があった。従って、この方法よりもっと効率のよい、短段階で製造できる方法が望まれていた。

15 発明の開示

本発明者らは、一般式(E)で示される化合物を工業的生産規模で効率的に製造することを目的として、鋭意研究を行なった結果、一般式(I-A)で示される化合物を経由することによって、目的が達成されることを見出し、本発明を完成した。

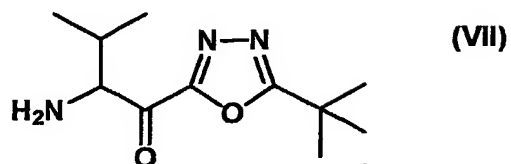
20 すなわち、一般式(I-A)



(式中、R³は後記と同じ意味を表わす。)

で示される5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イ

ル酢酸誘導体またはそれらの塩と式 (VII)



- で示される (RS) - 2 - (2-アミノ-3-メチルブチリル) - 5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾールまたはその塩をアミド化反応に付す
 5 ことにより、脱保護反応なしに、式 (E) で示される化合物を製造することに成功した。

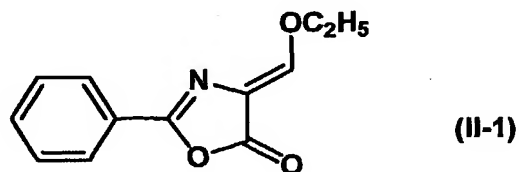
式 (I-A) で示される 5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩は、これまで全く知られていない新規な化合物である。

- 10 この方法を用いることによって、医薬品として重要な式 (E-1) で示される化合物も、効率よく製造することにも成功した。

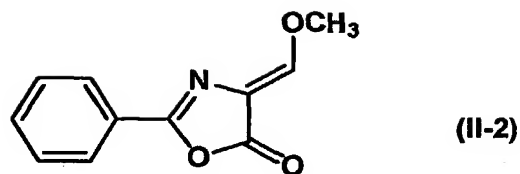
また、本発明者らは、式 (I-A) で示される化合物の新規製造方法も見出した。

すなわち、

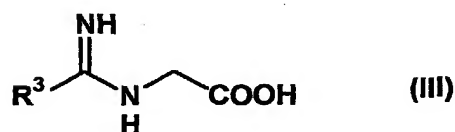
- 15 (1) 式 (II-1)



で示される 4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンまたは式 (II-2)

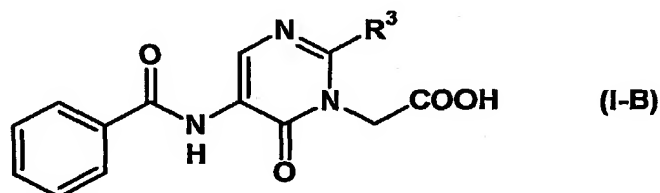


で示される 4-メトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンと一般式 (III)



5 (式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるアミノ酢酸誘導体またはそれらの塩を反応させ、一般式 (I-B)



(式中、R³は後記と同じ意味を表わす。)

10 で示される 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩を得、さらに、脱保護反応に付すことにより、一般式 (I-A) で示される化合物またはそれらの塩を製造することに成功した。

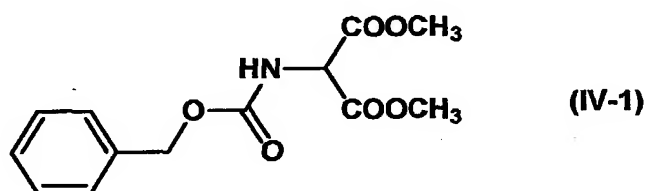
この一連の反応では、クルチウス転位反応は経由しない。また、一般式 (E)

15 で示される化合物が、式 (II-1) で示される化合物または式 (II-2) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物から、2~3段階という短段階で製造されている。従って、この方法は、工業的大量合成を行なう場合に、

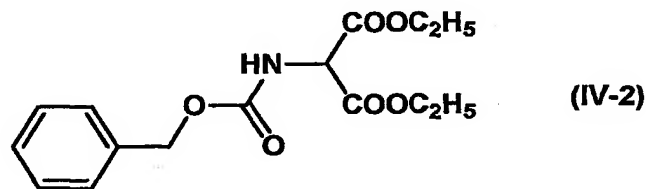
非常に効率のよい方法である。

さらに、一般式 (I-B) で示される 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩は、これまで全く知られていない新規な化合物である。

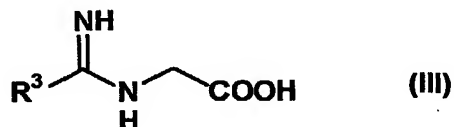
- 5 (2) さらに、式 (IV-1)



で示されるベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジメチルまたはその塩または式 (IV-2)



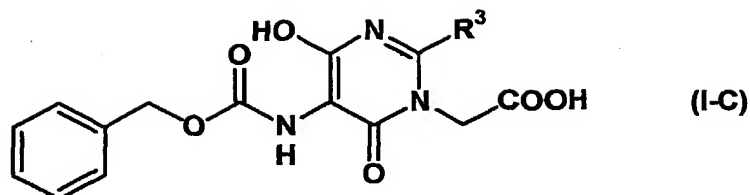
- 10 で示されるベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジエチルまたはその塩と一般式 (III)



(式中、R³は後記と同じ意味を表わす。)

で示されるアミノ酢酸誘導体またはそれらの塩を反応させ、一般式 (I-

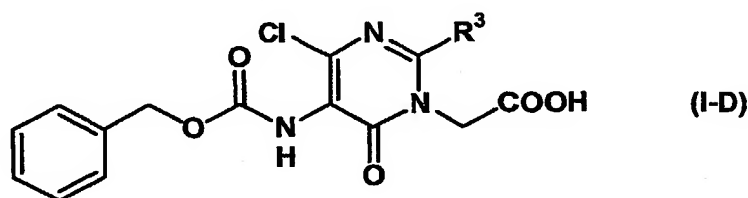
- 15 C)



(式中、R³は後記と同じ意味を表わす。)

で示される 4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩

5 を得、続いてハロゲン化反応に付し、一般式 (I-D)



(式中、R³は後記と同じ意味を表わす。)

で示される 4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩を得、

10 さらに、水素化分解に付すことにより、一般式 (I-A) で示される化合物を製造することにも成功した。

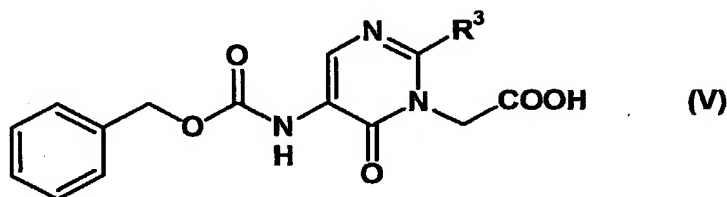
この一連の反応でも、クルチウス転位反応を経由しない。また、式 (E) で示される化合物が、式 (IV-1) で示される化合物または式 (IV-2) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物から、4段階という短段階

15 で製造されている。従って、この方法も、工業的大量合成を行なう場合に、非常に効率のよい方法である。

さらに、一般式 (I-C) で示される 4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩、および一般式 (I-D) で示される 4-クロ

ロー 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル酢酸またはその塩は、これまで全く知られていない新
 規な化合物である。

(3) 式 (V)



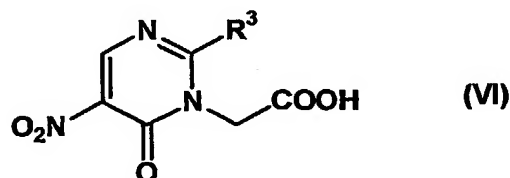
5

(式中、 R^3 は後記と同じ意味を表わす。)

で示される 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジ
 ヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩を脱保護反応に付
 すことにより、一般式 (I-A) で示される化合物を製造することにも成功
 した。

10

(4) 式 (VI)



(式中、 R^3 は後記と同じ意味を表わす。)

で示される 5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イ
 ル酢酸誘導体またはそれらの塩を還元反応に付することにより、一般式 (I-A)
 で示される化合物を製造することにも成功した。

15

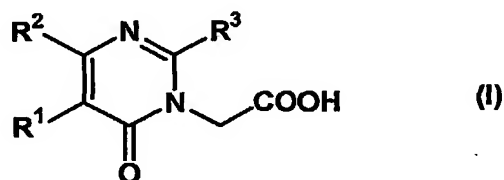
従って、本発明の一般式 (I) で示されるピリミジン誘導体またはそれら
 の塩は、全く新規な化合物であり、かつこれらの化合物は、セリンプロテア
 ーゼ (特に、エラスターゼ) 阻害剤として有用であることが知られている一

- 般式 (E) で示される (R S) -N- [1- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) -2-メチルプロピル] -2-(5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアミド誘導体またはそれらの非毒性塩 (WO98/24806 号) を製造する上での
- 5 中間体として有用な化合物である。

発明の詳細な説明

本発明は、

1) 一般式 (I)



10

(式中、R¹はアミノ基、ベンゾイルアミノ基またはベンジルオキシカルボニルアミノ基を表わし、

R²は水素原子、水酸基または塩素原子を表わし、

R³は

15 (1) C 1 ~ 4 アルキル基、

(2) C y c 1、または

(3) C y c 1 によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす

(基中、C y c 1 は C 3 ~ 1 0 の単環または二環式炭素環、1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および/または 1 ~ 2 個の硫黄原子を含む 3 ~ 1

20 0 員の単環または二環式複素環を表わし、C y c 1 は 1 ~ 5 個の R⁴ によって置換されていてもよく、

R⁴は、

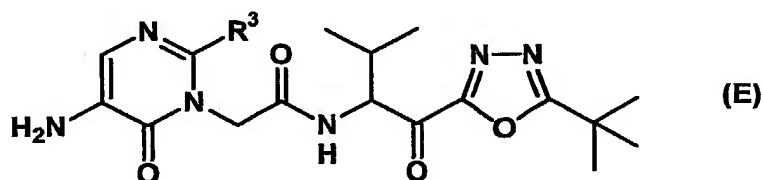
(1) C 1 ~ 4 アルキル基、

- (2) ハロゲン原子、
 (3) ニトロ基、
 (4) トリフルオロメチル基、
 (5) トリフルオロメトキシ基、
 5 (6) ニトリル基、
 (7) フェニル基、または
 (8) $-OR^5$ (基中、 R^5 はC 1～4アルキル基、フェニル基、フェニル基
 によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)を表わす。)
 ただし、 R^1 がベンジルオキシカルボニルアミノ基を表わす場合、 R^2 は水酸
 10 基または塩素原子を表わす。)

で示されるピリミジン誘導体化合物またはそれらの塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを用いた式 (E)



- 15 (式中、 R^3 は前記1)と同じ意味を表わす。)

で示される (RS) -N- [1- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジ
 アゾール-2-イルカルボニル) -2-メチルプロピル] -2- (5-アミ
 ノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアミド誘
 導体化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法に関する。

- 20 本明細書中、C 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチ
 ル基およびそれらの異性体基である。

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子で
 ある。

本明細書中、C 3～10の単環または二環式炭素環とは、C 3～10の単環または二環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部が飽和されたものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロペンタレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン等が挙げられる。

本明細書中、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリールまたはそれらが一部または全部が飽和されたものが含まれる。

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チイン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、

ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

- 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄
- 5 原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリアルが一部または全部飽和された複素環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラ
- 10 ヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロ
- 15 ジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチイン (ジヒドロチオピラン)、
- 20 テトラヒドロチイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒ
- 25 ドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼ

- ピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、
- 5 テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ
- 10 ヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パー
- 15 ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンズオキサチアン、ジヒドロベンズオキサジン、ジ
- 20 ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダ
- 25 が挙げられる。

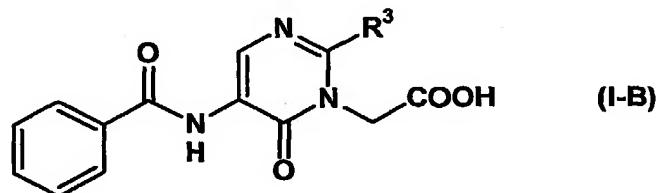
本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性
 5 体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[本発明化合物の製造方法]

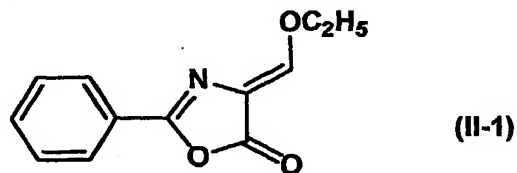
一般式 (I) で示される本発明化合物およびその非毒性塩は、以下の方法
 10 または実施例に記載した方法によって製造できる。

[1] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 基がベンゾイルアミノ基を表わし、かつ R^2 基が水素原子を表わす化合物、すなわち式 (I-B)

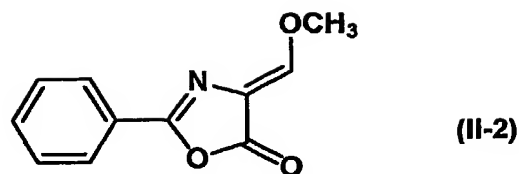


(式中、 R^3 は前記と同じ意味を表わす。)

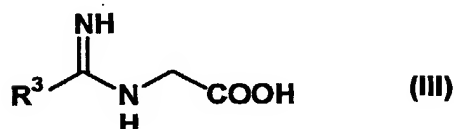
15 で示される 5-(ベンゾイル)アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩は、式 (II-1)



で示される 4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンまたは、式 (II-2)



で示される 4-メトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンと一般式 (III)

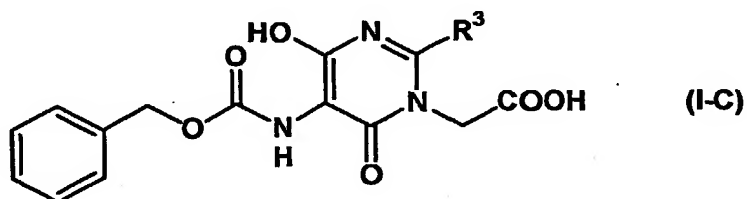


5 (式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるアミノ酢酸誘導体またはそれらの塩を反応させることによって製造することができる。

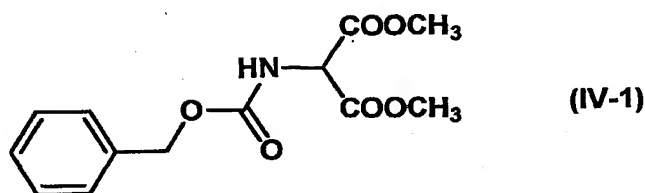
式 (II-1) で示される化合物または式 (II-2) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物またはそれらの塩の反応は、例えば有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、塩基 (ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート等) の存在下または非存在下、20~150℃の温度で反応させることにより行なわれる。

10 [2] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R¹基がベンジルオキシカルボニルアミノ基を表わし、R²基が水酸基を表わす化合物、すなわち式 (I-C)

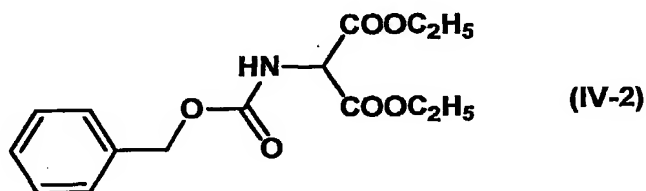


(式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

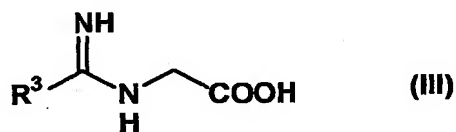
で示される 4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩は、式 (IV-1)



- 5 で示されるベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジメチルまたはその塩または式 (IV-2)



で示されるベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジエチルまたはその塩と一般式 (III)



10

(式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

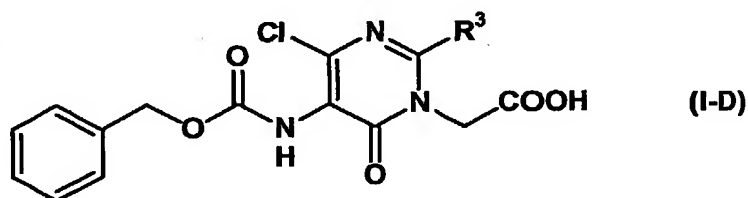
で示されるアミノ酢酸誘導体またはそれらの塩を反応させることによって製造することができる。

- 式 (IV-1) で示される化合物またはその塩または式 (IV-2) で示され
 15 る化合物またはその塩と一般式 (III) で示される化合物またはそれらの塩の
 反応は、例えば有機溶媒 (炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、メタノール、エタ
 ノール等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエチ

ラート、ナトリウムメチラート等)を用い、フェノールの共存または非共存下、20～150℃の温度で反応させることにより行なわれる。

[3] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R¹基がベンジルオキシカルボニルアミノ基を表わし、R²基が塩素原子を表わす化合物、すなわち式

5 (I-D)

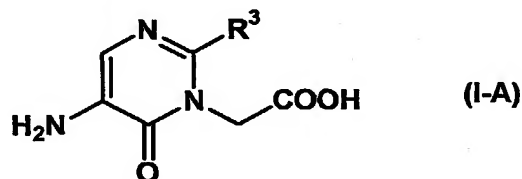


(式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸またはその塩は、一般式(I-C)で示される化合物をハロゲン化反応に付することによって製造することができる。

このハロゲン化反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム等)中、ハロゲン化剤(オキシ塩化リン、塩化チオニル等)の存在下、-20～100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

15 [4] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R¹基がアミノ基を表わし、R²基が水素原子を表わす化合物、すなわち式(I-A)



(式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

で示される5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル

ル酢酸誘導体またはそれらの塩は、以下の (a) ~ (d) の方法によって製造することができる。

(a) 一般式 (I-A) で示される化合物またはそれらの塩は、前記した方法によって製造した一般式 (I-B) で示される化合物またはそれらの塩を

- 5 脱保護反応に付すことによって製造することができる。

この脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、塩基 (ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等) の存在下、20 ~ 150℃の温度で反応させることにより行なわれる。

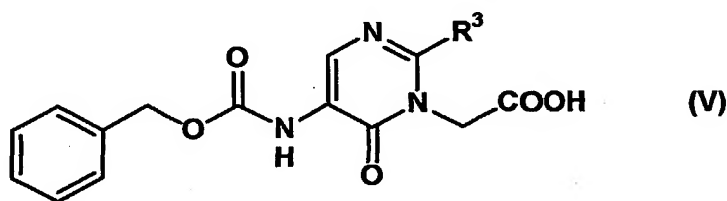
- また、一般式 (I-A) で示される化合物またはそれらの塩は、式 (II-1)
10 で示される化合物または式 (II-2) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物またはそれらの塩を反応に付し、一般式 (I-B) で示される化合物またはその塩を得た後、単離することなく脱保護反応に付すこと (すなわち、ワンポット) によって製造することもできる。

- (b) 一般式 (I-A) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-D) で示される化合物またはそれらの塩を水素化分解に付す
15 ことによって製造することができる。

- この水素化分解は公知であり、例えば不活性溶媒 [エーテル系 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、
20 ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (例えば、アセトニトリル等)、アミド系 (例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等] 中、水素化触媒 (例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩
25 化ルテニウム等) の存在下、無機酸 (例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等) または有機酸 (例えば、酢酸、p-トルエ

ンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

- 5 (c) 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (V)

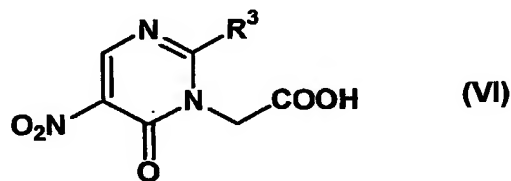


(式中、 R^3 は前記と同じ意味を表わす。)

- で示される5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

この脱保護反応は公知であり、前記した水素化分解と同様の方法によって行なわれる。

- (d) 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (VI)



- 15 (式中、 R^3 は前記と同じ意味を表わす。)

で示される5-ニトロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体またはそれらの塩を還元反応に付すことによって製造することができる。

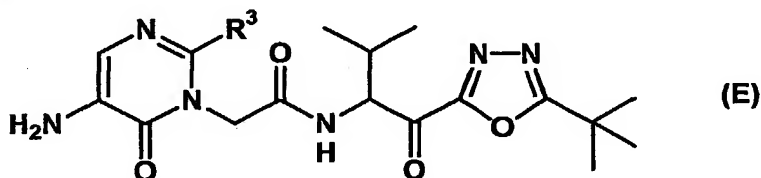
ニトロ基の還元反応は公知であり、例えば水素化分解および金属またはそ

の塩を用いた還元反応によって行なわれる。

水素化分解は前記した方法によって行なわれる。

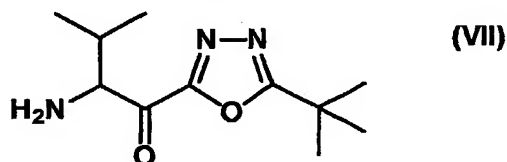
- 金属またはその塩を用いた還元反応は公知であり、例えば水に混和する溶媒（エタノール、メタノール等）中、塩酸の存在下または非存在下、金属またはその塩（亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄等）を用いて、50～150℃の温度で行なわれる。

[5] 一般式 (E)



(式中、R³は前記と同じ意味を表わす。)

- 10 で示される (RS) -N- [(1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル)-2-(5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアミド] 誘導体またはそれらの非毒性塩は、前記した方法によって製造した式 (I-A) で示される化合物またはその塩と式 (VII)



15

で示される (RS) -2-(2-アミノ-3-メチルブチリル)-5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾールまたはその塩をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

このアミド化反応は公知であり、例えば

- 20 1) 酸ハライドを用いる方法、

- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (I-A) で示される化合物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テ
5 トラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロライド、塩化チオニル等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、式 (VII) で示される化合物と不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン
10 等) 中、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式 (I-A) で示される化合物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、
テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモル
15 ホリン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体 (クロロギ酸エチル (クロロ炭酸エチル)、クロロギ酸イソブチル (クロロ炭酸イソブチル) 等) と、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、式 (VII)
20 で示される化合物と $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式 (I-A) で示される化合物と式 (VII) で示される化合物を、有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、
ピリジン、ジメチルカーボネート、tert-ブチルメチルエーテル等) 中、または
25 無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、炭酸水素ナトリウム等) の存在下または非存在下、縮合

剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチルー 3-
- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カル
ボニルジイミダゾール (CDI)、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミ
ド (DIPC)、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、メシル酸 1
5 -ベンゾトリアゾリル、トシル酸 1-ベンゾトリアゾリル、ベンゼンスルホ
ン酸 1-ベンゾトリアゾリル等) を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾー
ル (HOBt) を用いてまたは用いないで、-30~40℃で反応させるこ
とにより行なわれる。

これら 1) および 2) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等)
10 雰囲気下、無水条件下で行なうことが好ましい。3) の反応は、いずれも不
活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件下でも、水存在下でも行
なうことができる。

一般式 (I-A) と式 (VII) のアミド化反応は、3) の縮合剤を用いる反
応が最も好ましい。

15 式 (II-1)、式 (II-2)、一般式 (III)、式 (IV-1)、式 (IV-2)、
一般式 (V) または一般式 (VI) で示される化合物は、公知である。例えば、
式 (II-1) で示される化合物は、CAS 登録番号 15646-46-5、CAS 登録番号
60777-96-0、式 (II-2) で示される化合物は、CAS 登録番号 171616-90-3、
一般式 (III) で示される化合物のうち、 R^3 がフェニル基である化合物は、CAS
20 登録番号 32683-07-1、式 (IV-1) で示される化合物は、CAS 登録番号
37447-35-1、式 (IV-2) で示される化合物は、CAS 登録番号 3005-66-1、一
般式 (V) で示される化合物のうち、 R^3 がフェニル基である化合物は、CAS
登録番号 148747-59-5 であり、一般式 (VI) で示される化合物のうち、 R^3 が
フェニル基である化合物は、WO01/23361 号に、式 (VII) で示される化合物
25 は、WO00/55145 号に具体的に記載されている。

各反応の生成物は、工程ごとに単離、洗浄、乾燥、精製を行ない次の反応

に供してもよいし、またそれらの操作をまったく行なわないか、あるいは適当な段階で中止し、次の工程に進んでもよい。各反応における反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、カラムクロマトグラフィ、洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。

本発明化合物の塩には、アルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩、有機アミンの塩、酸付加物塩等が含まれる。

また、本発明化合物は、公知の方法で塩に変換される。

適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）が挙げられる。

本発明の一般式（E）で示される化合物の非毒性塩とは、上記したアルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩、有機アミンの塩、酸付加物塩、溶媒和塩のうち非毒性なものである。

また、本発明化合物およびその塩は、公知の方法により溶媒和物（水、メタノール等）に変換することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の方法は、一般式 (E) で示される化合物、特に、式 (E-1) で示される (RS)-N-[(1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル)-2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)アセトアミドまたはその非毒性塩を製造する上において、従来の方法に比べて優れた方法である。

すなわち、従来知られている方法では、5位のアミノ基が保護されたピリミジン化合物を反応に用いていたために、アミド化した後に、アミノ基の脱保護反応が必須であった。しかしながら、本発明の方法によれば5位のアミノ基が保護されていないピリミジン化合物を反応に用いて(アミノ基の脱保護することなしに)、一般式 (E) で示される化合物、特に、式 (E-1) で示される化合物の製造が可能となった。しかも、従来法では最終反応工程が0.2 mol/Lという低濃度でのみ可能であったが、本発明方法では1.0 mol/Lという高濃度でも可能であり、工業化において大量合成が容易となった。

また、一般式 (E) で示される化合物、特に、式 (E-1) で示される化合物の製造反応の工程数においても従来の方法に比べ非常に優れた方法である。

すなわち、従来の方法では、式 (X-1) で示されるN-(2, 2-ジメトキシエチル)ベンズアミジンから8段階で、(WO98/24806号の方法)またはN-(2, 2-ジメトキシエチル)フェニルアミジンから7~10段階で、(WO00/55145号の方法)でしか得られていないが、本発明方法では、一般式 (III) で示されるベンズアミジノ酢酸から2~4段階で、式 (E-1) で示される化合物を得ることができる。

以上のことから本発明方法は、従来の方法に比べて工業的な大量合成に適

した方法であると言える。

図面の詳細な説明

図 1 は、実施例 4 (4) で製造された化合物の単結晶構造データを示す。

- 5 図 2 は、実施例 4 (4) で製造された化合物の単結晶構造パッキングデータを示す。

発明を実施するための最良の形態

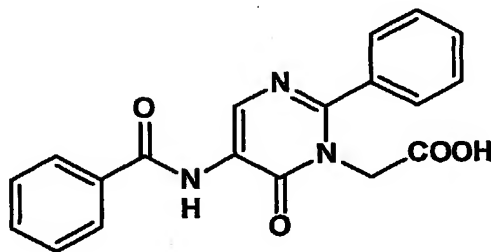
- 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら
10 に限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。
NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

15

実施例 1

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピ
リミジン-1-イル酢酸



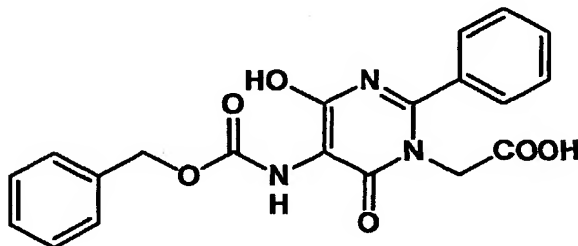
- 20 20.9%ナトリウムエチラートのエタノール溶液 (1.78 g) を無水エタノール (8 ml) で希釈し、アルゴン雰囲気下、ベンズアミジノ酢酸 (928 mg)

を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン (1.13 g) を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、さらに2時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (50 ml) を加えた。混合物に氷冷下、濃塩酸をpH 2になるまで加えた。混合物を同温度で1時間攪拌した。析出した固体をろ過し、水で洗浄し、減圧下、55℃で乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (1.58 g) を得た。

TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 18 : 1 : 0.8)、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.33 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.64-7.40 (m, 8H), 4.55 (s, 2H)、
 m. p. : 244.0-245.3℃。

実施例 2

4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-
 15 -フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-1-イル酢酸



フェノール (21.2 g) と炭酸ジメチル (23 ml) と60%水素化ナトリウム (4.5 g) の混合物を60℃で30分間攪拌した。反応混合物にベンズアミジノ酢酸 (9.62 g) とベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジメチル (12.7 g) を80℃で加えた。反応混合物を80℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を2N塩酸 (70 ml) に注ぎ、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回抽出した。水層を6N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にトルエンを加えて、攪拌し、結晶化した。析出した結晶をろ過し、

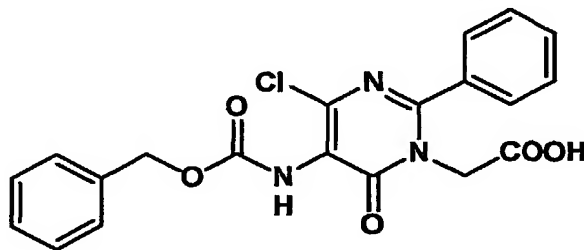
- 5 乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (9.31 g) を得た。

TLC : R_f 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.30 (brs, 1H), 7.53 (s, 5H), 7.45-7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.43 (s, 2H)。

10 実施例 3

4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリジン-1-イル酢酸



- 実施例 2 で製造した化合物 (395 mg) 、N, N-ジメチルアニリン (3
15 28 mg) とジクロロメタン (1 ml) 混合物に、45℃でオキシ塩化リン
(0.495 ml) を滴下した。反応混合物を45℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した (15 ml × 2) 。抽出物を1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を6N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した (15 ml × 2) 。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 30 : 1 : 1)

によって精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (358 mg) を得た。

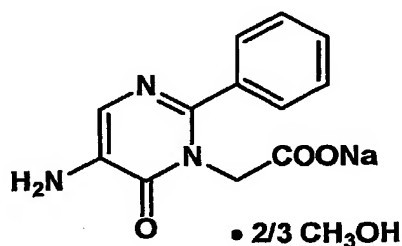
TLC : Rf 0.41 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (s, 5H), 7.40-7.28 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.55 (s, 2H)。

5

実施例 4 (1)

5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
1-イル酢酸・ナトリウム塩・2/3メタノール付加物



10 28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 (11 g) をメタノール (57 ml) で希釈し、アルゴン雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (10 g) を加えた。反応混合物を 20 時間還流した。反応混合物を氷冷し、析出した固体をろ過し、メタノールで洗浄し、減圧下室温で乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (7.33 g) を得た。

15 TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)、

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.14 (q, 1X2/3H, J = 5.1 Hz), 4.03 (brs, 2H), 3.15 (d, 3X2/3H, J = 5.1 Hz)、

融点 : 298-299°C。

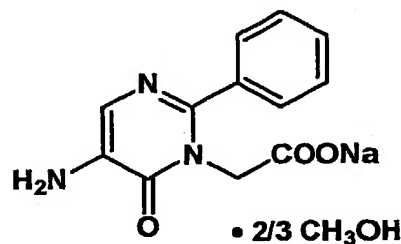
20 元素分析 : C₁₂H₁₀N₃NaO₃ · 2/3 CH₄O

計算値 C : 52.72%、H : 4.42%、N : 14.56% ;

実測値 C : 51.53%、H : 4.31%、N : 14.11%。

実施例 4 (2)

5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
1-イル酢酸・ナトリウム塩・2/3メタノール付加物

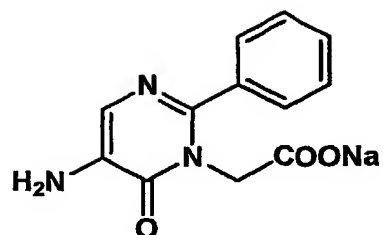


5

20.9%ナトリウムエチラートのエタノール溶液 (4.66 g) を無水エタノール
(24 ml) で希釈し、アルゴン雰囲気下、ベンズアミジノ酢酸 (2.42 g) を
加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に4-エトキシ
メチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン (2.95 g) を加えた。反応混
10 合物を室温で2時間攪拌し、さらに1.5時間還流した。反応混合物を室温まで
冷却した。得られた反応溶液に、28%ナトリウムメチラートのメタノール
溶液 (2.8 ml) とメタノール (30 ml) を加えた。反応混合物を16時間
還流した。反応混合物を氷冷し、析出した固体をろ過し、メタノールで洗浄
し、減圧下、室温で乾燥し、実施例 4 (1) と同様の物性値を有する本発明
15 化合物 (3.08 g) を得た。

実施例 4 (3)

5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
1-イル酢酸・ナトリウム塩

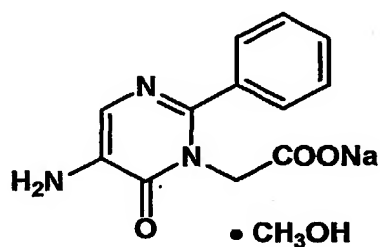


実施例 4 (1) または 4 (2) で製造された化合物を減圧下、80℃で一晩乾燥することによって、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.26 (s, 1H),
 5 4.94 (s, 2H), 4.03 (brs, 2H)、
 融点 : 295-296℃。

実施例 4 (4)

5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
 10 1-イル酢酸・ナトリウム塩・メタノール付加物



実施例 4 (1) または 4 (2) で製造された化合物をメタノールで再結晶することによって、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

単結晶 X 線回折スペクトル構造解析データ

15 [測定条件]

装置 : (株) リガク製 単結晶 X 線回折装置 AFC-5R、

ターゲット : Cu、

フィルター : Ni フィルター、

電圧：50 kV、
電流：200 mA、
スキャンスピード：8.0° /min。

[結果]

5 結晶学的データは以下のものであった。

格子定数：a=14.05 Å、b=6.60 Å、c=27.51 Å、 $\beta=89.99^\circ$ 、

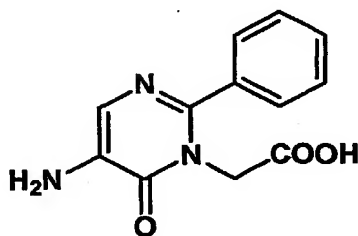
空間群：P2₁/c、(Z=8)

R因子：R=0.125。

実施例4 (4) で製造された化合物の単結晶構造データを図1に、単結晶
10 構造パッキングデータを図2に示した。

実施例4 (5)

5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
1-イル酢酸



15

実施例4 (1) または4 (2) で製造された化合物 (970 mg) を水 (10 ml) に溶解し、2 N塩酸 (1.7 ml) を加えた。反応混合物を氷冷し、析出した固体をろ過し、水で洗浄し、減圧下、50℃で乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (784 mg) を得た。

20 TLC : R_f 0.64 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)、

NMR (DMSO-d₆) : δ 13.05 (brs, 1H), 7.50–7.38 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 5.20 (brs, 2H), 4.45 (s, 2H)、

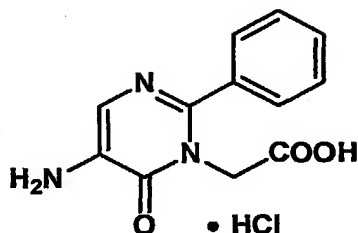
元素分析：C₁₂H₁₁N₃O₃

計算値 C : 58.77%、H : 4.52%、N : 17.13%、 ;

実測値 C : 58.60%、H : 4.39%、N : 16.98%、。

5 実施例 5

5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
1-イル酢酸・塩酸塩

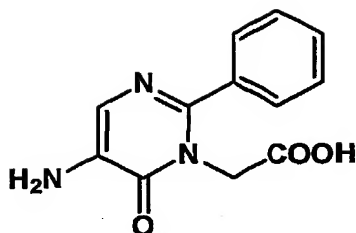


実施例 3 で製造した化合物 (30 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、
10 10%パラジウム-炭素 (50%含水、10 mg) を加えた。反応混合物を
水素ガス雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。
得られた残渣のメタノール (5 ml) 溶液に、4 N 塩化水素の酢酸エチル溶
液を加えた。反応混合物を濃縮し、下記の物性値を有する本発明化合物 (2
0 mg) を得た。

15 TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)、
NMR (CD₃OD) : δ 7.80-7.60 (m, 6H), 4.71 (s, 2H)。

実施例 6 (1)

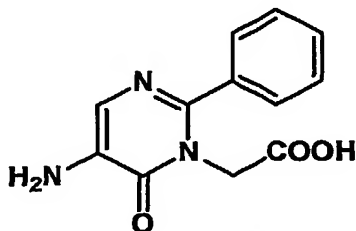
5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-
20 1-イル酢酸



- 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸 (1.77 kg) のメタノール (26 L) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (50%含水、70.8 g) を加えた。反応混合
- 5 物を 0.2 MPa 圧力の水素ガス雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣をメタノールで再結晶し、実施例4 (5) と同様の物性値を有する本発明化合物 (864 g) を得た。

実施例6 (2)

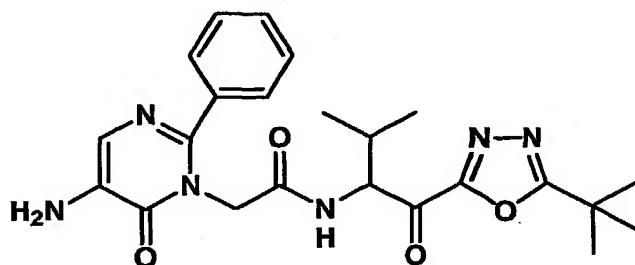
- 10 5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



- 5-ニトロ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸 (275 mg) のメタノール (2 ml)、テトラヒドロフラン
- 15 (2 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (50%含水、100 mg) を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣をメタノール：トルエン=1：5で再結晶し、実施例4 (5) と同様の物性値を有する本発明化合物 (139 mg) を得た。

実施例 7 (1)

(RS) -N-[1-(5-(tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル)-2-(6-オキソ-2-
 5 -フェニル-5-アミノ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセト
 アミド



1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (1.68 g) のアセトニトリル
 (10 ml) 懸濁液に、 -7.5°C 以下で (RS) -2-(2-アミノ-3-メ
 10 チルプロピル)-5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール・塩酸塩
 (2.88 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
 ド・塩酸塩 (2.11 g)、実施例 4 (1) または実施例 4 (2) で製造した化合
 物 (2.87 g) を順次加えた。反応混合物を同温度で 3.5 時間攪拌した。反応混
 合物に、tert-ブチルメチルエーテル (40 ml) と水 (20 ml) を加え、
 15 氷冷下 30 分間攪拌した。析出した固体をろ過し、水 ($\times 2$)、tert-ブチル
 メチルエーテルで洗浄し、減圧下、 60°C で乾燥し、粗生成物 (2.82 g) を得
 た。この粗生成物をメタノール (79 ml) に、 30°C で溶解させた。この
 溶液をろ過し、ろ液に水 (84 ml) 加えた。得られた溶液を室温で 5 時間
 攪拌し、氷冷下で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄し、減
 20 圧下、 60°C で乾燥し、下記の物性値を有する表題化合物 (2.56 g) を得た。

TLC : R_f 0.60 (ジクロロメタン : 酢酸エチル : エタノール = 10 : 1

0 : 1) 、

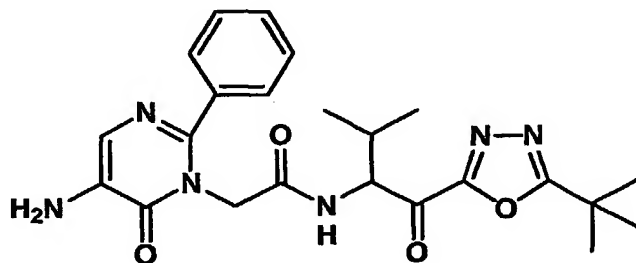
NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.35 (m, 6H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.44 (dd, J=8.2, 4.9Hz, 1H), 4.68 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.58 (d, J=15.4Hz, 1H), 2.64-2.40 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.8Hz, 3H)。

5

実施例 7 (2)

(RS) -N- [1 - (5 - (tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) -2-メチルプロピル) -2- (6-オキソ-2-フェニル-5-アミノ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセト

10 アミド



実施例 4 (1) または実施例 4 (2) で製造した化合物 (1.44 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (919 mg) のジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液に、-10℃でメシルクロライド (0.425 ml) を滴下した。反応混合物を同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に、(RS) -2- (2-アミノ-3-メチルブチル) -5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール・塩酸塩 (1.44 g) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物に、トリエチルアミン (1.67 ml) を-10℃で滴下した。反応混合物を-10~-5℃で 2 時間、-5~0℃で 1 時間攪拌した。

20 反応混合物に、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル：トルエン=1：1で抽出した (×2)。抽出物を 10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム

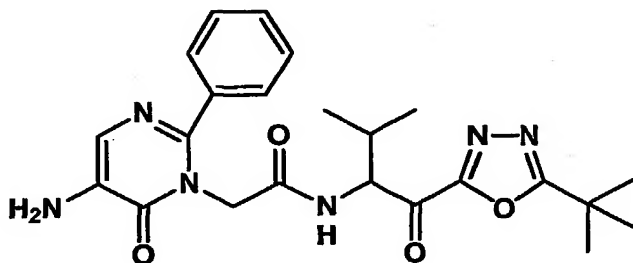
水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝３：１）によって精製し、実施例７（１）と同様の物性を有する表題化合物（１．６７ｇ）を得た。

5

実施例 7 (3)

(R S) -N- [1 - (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル) -2-メチルプロピル] -2-(6-オキソ-2-フェニル-5-アミノ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトア

10 ミド

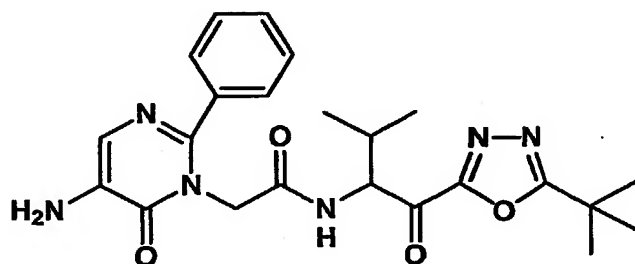


実施例 4 (5)、実施例 6 (1) または 6 (2) で製造した化合物 (1.23 g) とメシル酸 1-ベンゾトリアゾリル (1.28 g) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、-5℃で (R S) -2-(2-アミノ-3-メチルブチリル)-5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール・塩酸塩 (1.44 g) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物に、トリエチルアミン (1.67 ml) を -5℃で滴下した。反応混合物を -5~0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチル：トルエン＝１：１で抽出した。抽出物を 10% クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、
20 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：

トルエン=3:1)によって精製し、実施例7(1)と同様の物性値を有する表題化合物(1.73 g)を得た。

実施例7(4)

- 5 (RS)-N-[1-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-(6-オキソ-2-フェニル-5-アミノ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)アセトアミド

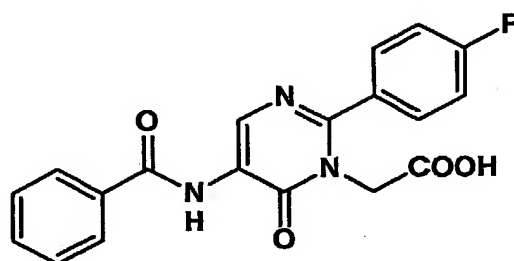


- 10 実施例4(5)、実施例6(1)または6(2)で製造した化合物(490 mg)とメシル酸1-ベンゾトリアゾリル(426 mg)のジメチルホルムアミド(8 ml)溶液に、0℃でトリエチルアミン(0.33 ml)を加えた。反応混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物に(RS)-2-(2-アミノ-3-メチルブチリル)-5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール・塩酸塩(628 mg)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液を加えた。反応混合物に、トリエチルアミン(0.33 ml)を0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチル:トルエン=1:1で抽出した。抽出物を10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸
- 20 マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=3:1)によって精製し、実施例7

(1) と同様の物性値を有する表題化合物 (756 mg) を得た。

実施例 8

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1,5-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



20.9%ナトリウムエチラートのエタノール溶液(9 g)を無水エタノール(40 ml)で希釈し、アルゴン雰囲気下、4-フルオロベンズアミジノ酢酸(4.9 g)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オン(5.79 g)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、さらに4時間還流した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸(27.5 ml)を加えた。混合物を同温度で1時間攪拌した。析出した固体をろ過し、水で洗浄し、減圧下、55℃で乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物(8.24 g)を得た。

15 TLC: R_f 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸: 水=50:10:1:1)、

NMR (DMSO-d₆) : δ 9.53 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.65-7.5 (m, 5H), 7.36 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H)。

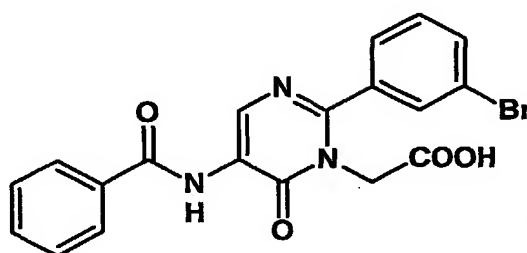
20 実施例 8 (1) ~ 8 (18)

4-フルオロベンズアミジノ酢酸の代わりに、相当するアミジノ酢酸誘導

体を用いて、実施例 8 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 8 (1)

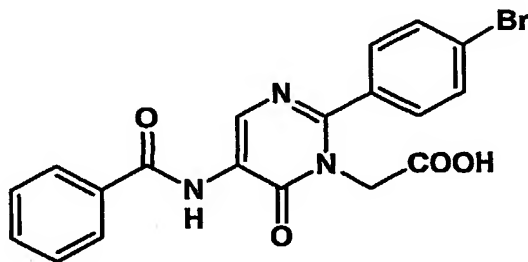
5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-プロモフェニル)-1,
5 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



NMR (DMSO- d_6) : δ 9.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.46 (m, 5H), 4.55 (s, 2H)。

10 実施例 8 (2)

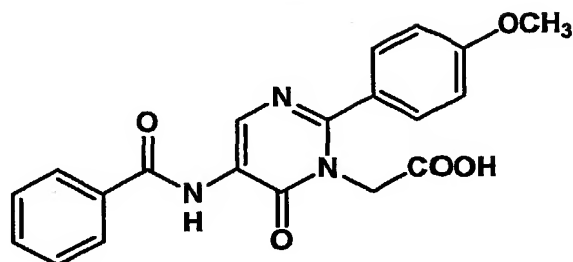
5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-プロモフェニル)-1,
6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



NMR (DMSO- d_6) : δ 9.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),
15 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 - 7.46 (m, 5H), 4.56 (s, 2H)。

実施例 8 (3)

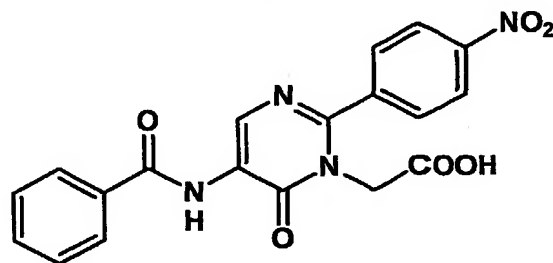
5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



NMR (DMSO- d_6) : δ 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H),
 5 7.66-7.46 (m, 5H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

実施例 8 (4)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



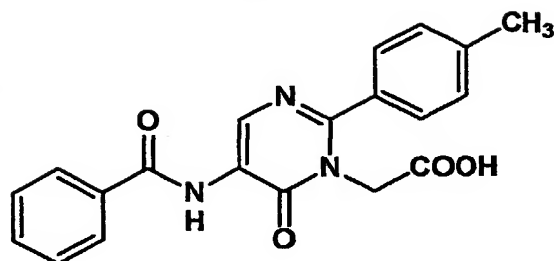
10

NMR (DMSO- d_6) : δ 9.59 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.7$ Hz, 2H),
 7.97 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 4.57 (s,
 2H)。

15 実施例 8 (5)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-メチルフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



TLC: R_f 0.42 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=90:10:1)、

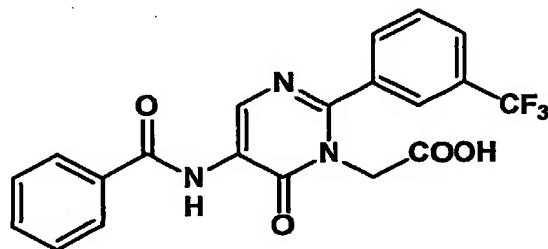
NMR (DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H),

5 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

実施例 8 (6)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-トリフルオロフェニル)

10 -1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



TLC: R_f 0.50 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=90:10:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 9.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 - 7.75 and 7.66 - 7.51 (m,

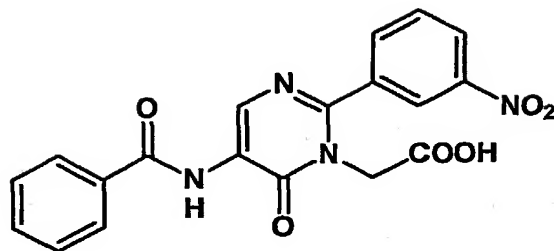
9H), 4.57 (s, 2H)。

15

実施例 8 (7)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-ニトロフェニル)-1,

6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



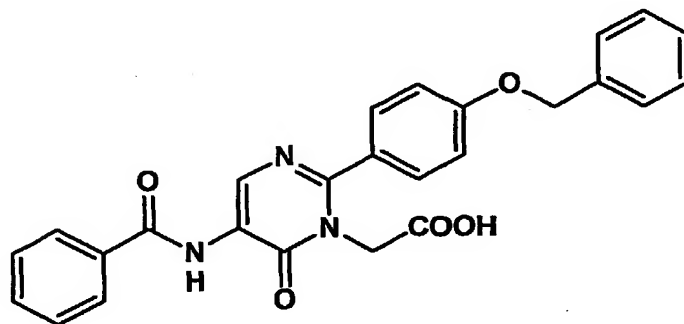
TLC : R_f 0.33 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 9.59 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 2H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 4.60 (s, 2H)。

実施例 8 (8)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-

10 -1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

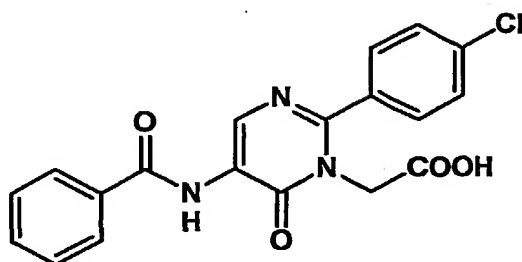


TLC : R_f 0.54 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 9.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.65 - 7.30 (m, 7H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

実施例 8 (9)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-1,
6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

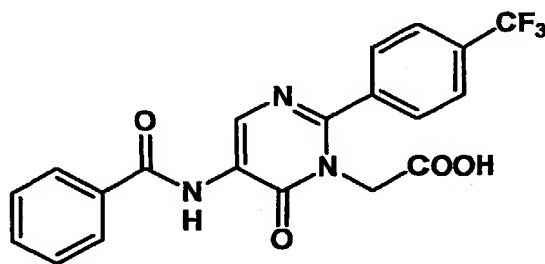


TLC: R_f 0.46 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:2:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 13.45-13.25 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.79 (s, 1H),
8.00-7.92 (m, 2H), 7.67-7.45 (m, 7H), 4.57 (s, 2H)。

10 実施例 8 (10)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-トリフルオロフェニル)-1,
6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

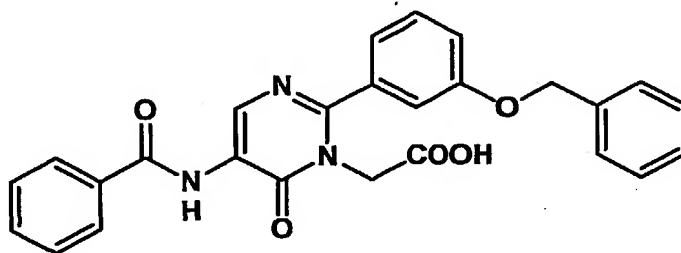


TLC: R_f 0.38 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=8:2:1)、

15 NMR (DMSO-d₆): δ 13.50-13.20 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92
and 7.77 (each d, J = 8.4 Hz, each 2H), 4.56 (s, 2H)。

実施例 8 (1 1)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-ベンジルオキシフェニル)-
1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

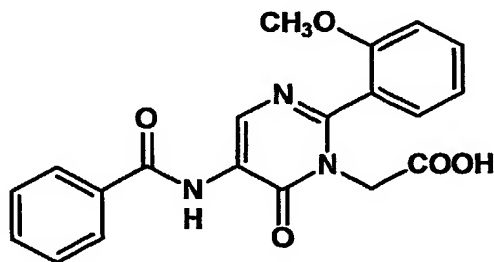


5

TLC : R_f 0.43 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆) : δ 13.45-13.25 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),
8.05-7.05 (m, 14H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (s, 2H)。

10 実施例 8 (1 2)

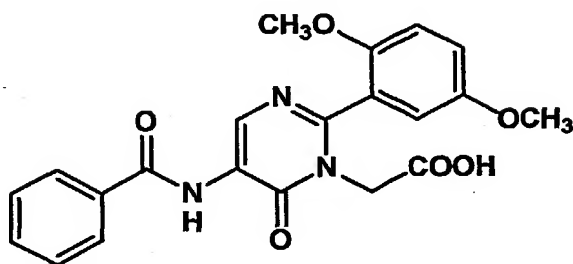
5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(2-メトキシフェニル)-1,
6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



15 TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆) : δ 13.15 (brs, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.97-7.94
(m, 2H), 7.97-7.51 (m, 4H), 7.28-7.05 (m, 3H), 4.76 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.15 (d,
J = 17.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)。

実施例 8 (13)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



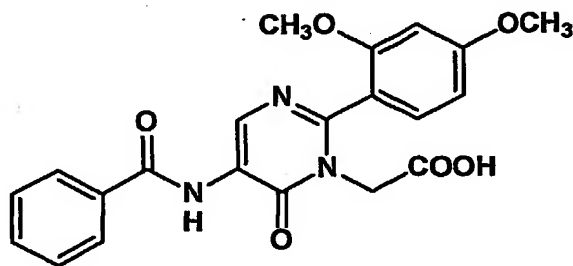
5

TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)、
 NMR (DMSO-d₆): δ 13.20 (brs, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.76 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

10

実施例 8 (14)

5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



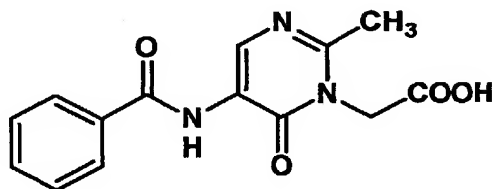
15

TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)、
 NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.61-7.50

(m, 3H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.75 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=1.74$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

実施例 8 (15)

- 5 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-メチル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

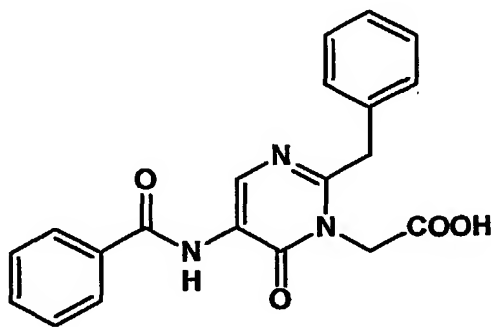


TLC : R_f 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 10 : 1 : 1) 、

- 10 NMR (DMSO- d_6) : δ 9.39 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

実施例 8 (16)

- 15 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-ベンジル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



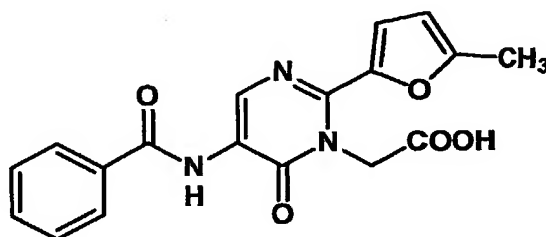
TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 10 :

1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 9.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.35-7.2 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

5 実施例 8 (17)

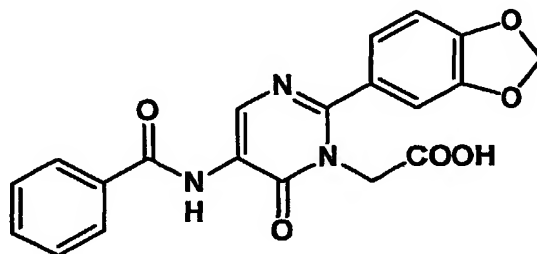
5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



- 10 TLC : R_f 0.53 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆) : δ 9.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

15 実施例 8 (18)

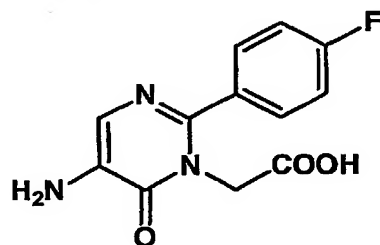
5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



TLC : R_f 0.38 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 9.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97 (d, J=6.9 Hz, 2H),
 7.62 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.08 and 7.06 - 7.02 (each m, total
 5 3H), 6.12 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)。

実施例 9

5-アミノ-6-オキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



10

28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液 (3.86 g) のメタノール (1
 5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、実施例 8 で製造した化合物 (3.67 g) を
 加えた。反応混合物を 20 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、析出し
 た固体をろ過し、メタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、本発明化合物のナト
 15 リウム塩 (1.26 g) を得た。このナトリウム塩 (1.19 g) を水 (4 ml) に溶
 解し、1 N 塩酸 (3.8 ml) を加え、30 分間攪拌した。析出した固体を濾取
 し、乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (647 mg) を得た。

TLC : R_f 0.08 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 10 :
 1 : 1) 、

20 NMR (DMSO-d₆) : δ 7.58 (dd, J=5.7, 9.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (t, J
 =9.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (br, 2H)。

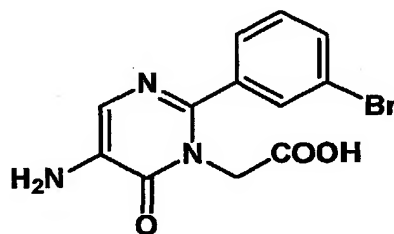
実施例 9 (1) ~ 9 (18)

実施例 8 で製造した化合物の代わりに、実施例 8 (1) ~ 8 (18) で製造した化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

5

実施例 9 (1)

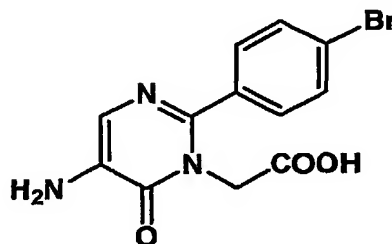
5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ブロモフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



10 NMR (DMSO- d_6) : δ 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.20 (br, 2H), 4.48 (s, 2H)。

実施例 9 (2)

15 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ブロモフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

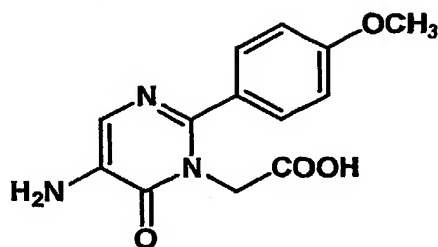


NMR (DMSO- d_6) : δ 7.67 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.32

(s, 1H), 5.25 (br, 2H), 4.47 (s, 2H)。

実施例 9 (3)

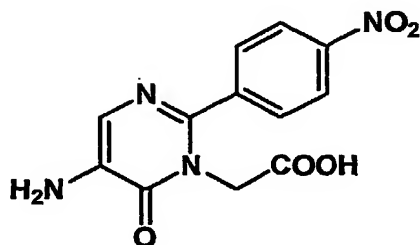
5-アミノ-6-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジヒ
5 ドロピリミジン-1-イル酢酸



NMR (DMSO- d_6) : δ 7.35 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.18 (br, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

10 実施例 9 (4)

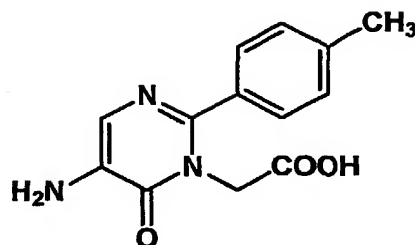
5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ニトロフェニル)-1,6-ジヒド
15 ロピリミジン-1-イル酢酸



NMR (DMSO- d_6) : δ 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.33
15 (s, 1H), 5.40 (brs, 2H), 4.47 (s, 2H)。

実施例 9 (5)

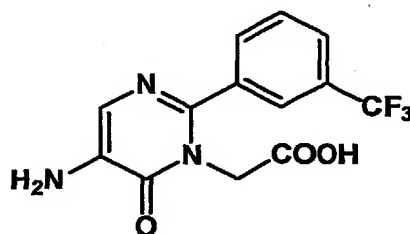
5-アミノ-6-オキソ-2-(4-メチルフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



TLC: Rf 0.14 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=90:10:1)、
 5 NMR (DMSO-d₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.30 d, J=7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.15 (br s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

実施例 9 (6)

5-アミノ-6-オキソ-2-(3-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

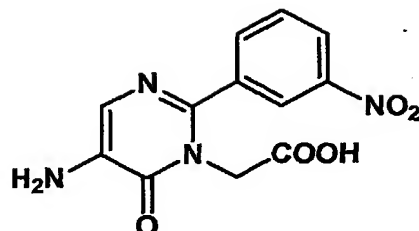


TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=18:1:1)、
 15 NMR (DMSO-d₆): δ 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.26 (br s, 2H), 4.37 (s, 2H)。

実施例 9 (7)

5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロ

ロピリミジン-1-イル酢酸

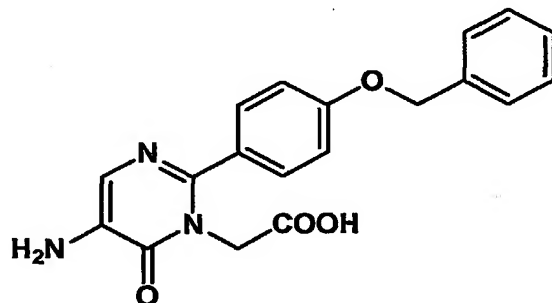


TLC : Rf 0.33 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 18 : 1 : 1) 、

NMR (DMSO- d_6) : δ 8.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.37 (brs, 2H), 4.51 (s, 2H)。

実施例 9 (8)

5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



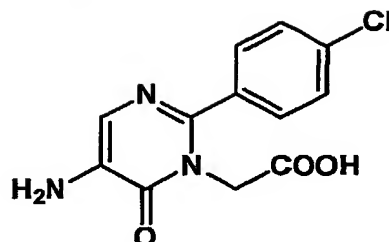
TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) 、

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.54 - 7.28 (m, 8H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.41 (s, 4H), 4.47 (s, 2H)。

実施例 9 (9)

5-アミノ-6-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-1,6-ジヒド

ロピリミジン-1-イル酢酸



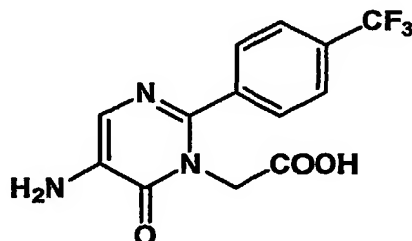
TLC : R f 0.36 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 6 : 3 : 1) 、

NMR (DMSO- d_6) : δ 13.20-12.80 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d,

5 J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.35-5.15 (m, 2H), 4.47 (s, 2H)。

実施例 9 (10)

5-アミノ-6-オキソ-2-(4-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



10

TLC : R f 0.23 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) 、

NMR (DMSO- d_6) : δ 13.30-12.80 (m, 1H), 7.84 and 7.65 (each d, J=8.1 Hz, each 2H), 7.34 (s, 1H), 5.32 (brs, 2H), 4.47 (s, 2H)。

15 実施例 9 (11)

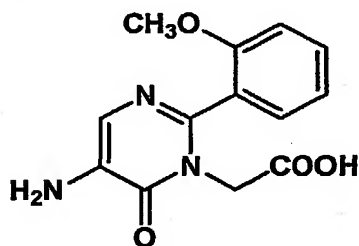
5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ベンジルオキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



TLC : R_f 0.44 (酢酸エチル : メタノール : 酢酸 = 6 : 3 : 1) 、
 Mass (MALDI, pos.) : 352 (M+H)⁺。

5 実施例 9 (12)

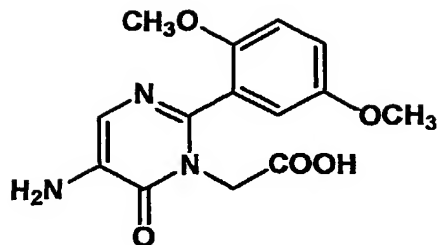
5-アミノ-6-オキソ-2-(2-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



TLC : R_f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 10 NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 7 : 1) : δ 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H),
 6.97-6.87 (m, 2H), 4.60 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.71 (s,
 3H)。

実施例 9 (13)

15 5-アミノ-6-オキソ-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



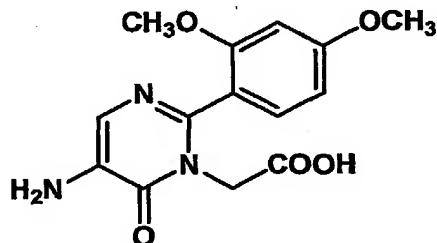
TLC : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、

NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 7 : 1) : δ 7.35 (s, 1H), 6.88-6.76 (m, 3H), 4.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)。

5

実施例 9 (14)

5-アミノ-6-オキソ-2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

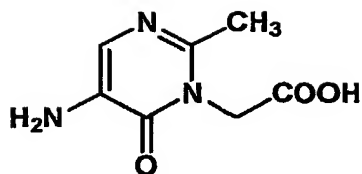


10 TLC : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、

NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 7 : 1) : δ 7.39 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.49-6.42 (m, 2H), 4.63 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

15 実施例 9 (15)

5-アミノ-6-オキソ-2-メチル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



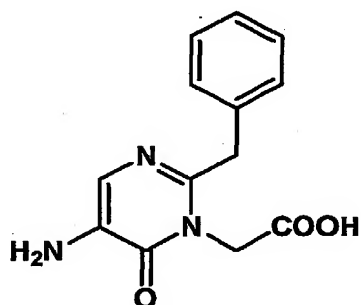
TLC : R_f 0.02 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 10 : 1 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.14 (s, 1H), 4.85 (br, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

5

実施例 9 (16)

5-アミノ-6-オキソ-2-ベンジル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

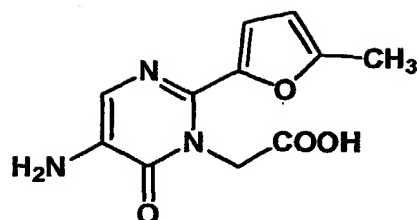


10 TLC : R_f 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 10 : 1 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 7.3-7.2 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.17 (br, 2H), 3.88 (s, 2H)。

15 実施例 9 (17)

5-アミノ-6-オキソ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸



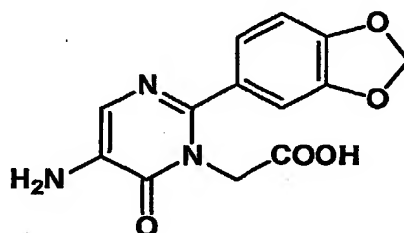
TLC: Rf 0.10 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=90:10:1)、

NMR (DMSO- d_6): δ 7.30 (s, 1H), 6.73 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.24 (brs, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。

5

実施例 9 (18)

5-アミノ-6-オキソ-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

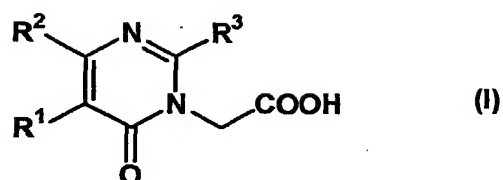


10 TLC: Rf 0.10 (酢酸エチル:メタノール:酢酸=90:10:1)、

NMR (DMSO- d_6): δ 7.29 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.16 (brs, 2H), 4.46 (s, 2H)。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



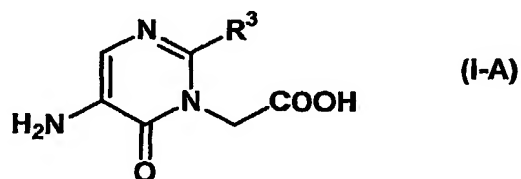
- 5 (式中、 R^1 はアミノ基、ベンゾイルアミノ基またはベンジルオキシカルボニルアミノ基を表わし、
 R^2 は水素原子、水酸基または塩素原子を表わし、
 R^3 は
 (1) C1～4アルキル基、
 10 (2) Cyc1、または
 (3) Cyc1によって置換されたC1～4アルキル基を表わす
 (基中、Cyc1はC3～10の単環または二環式炭素環、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環を表わし、Cyc1は1～5個の R^4 によって
 15 置換されていてもよく、
 R^4 は、
 (1) C1～4アルキル基、
 (2) ハロゲン原子、
 (3) ニトロ基、
 20 (4) トリフルオロメチル基、
 (5) トリフルオロメトキシ基、
 (6) ニトリル基、
 (7) フェニル基、または

(8) $-OR^5$ (基中、 R^5 はC1～4アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わす。)を表わす。)

ただし、 R^1 がベンジルオキシカルボニルアミノ基を表わす場合、 R^2 は水酸基または塩素原子を表わす。)

5 示されるピリミジン誘導体化合物またはそれらの塩。

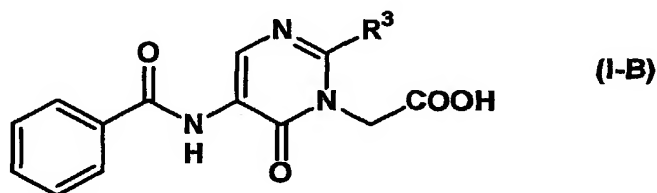
2. 一般式 (I-A)



(式中、 R^3 は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

10 示される5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩である請求の範囲1記載のピリミジン誘導体化合物。

3. 一般式 (I-B)

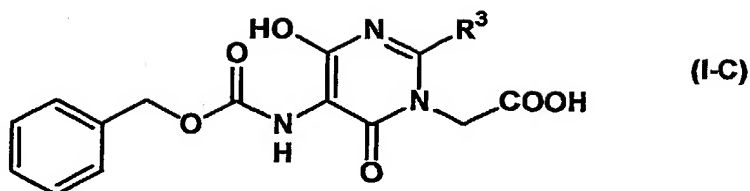


15

(式中、 R^3 は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

示される5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩である請求の範囲1記載のピリミジン誘導体化合物。

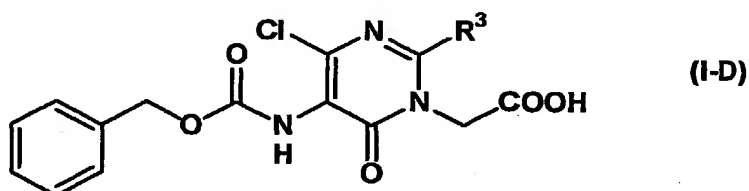
4. 一般式 (I-C)



(式中、 R^3 は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

5. 示される4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩である請求の範囲1記載のピリミジン誘導体化合物。

5. 一般式 (I-D)



10

(式中、 R^3 は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

示される4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩である請求の範囲1記載のピリミジン誘導体化合物。

15

6. 化合物が

- (1) 5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (2) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジ

- ヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (3) 5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ブロモフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (4) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ブロモフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 5 (5) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (6) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ニトロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 10 (7) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-メチルフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (8) 5-アミノ-6-オキソ-2-(3-トリフルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (9) 5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ニトロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 15 (10) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (11) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 20 (12) 5-アミノ-6-オキソ-2-(4-トリフルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (13) 5-アミノ-6-オキソ-2-(3-ベンジルオキシフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (14) 5-アミノ-6-オキソ-2-(2-メトキシフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 25 (15) 5-アミノ-6-オキソ-2-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1,

6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

(16) 5-アミノ-6-オキソ-2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,

6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

(17) 5-アミノ-6-オキソ-2-メチル-1, 6-ジヒドロピリミジン-

5 1-イル酢酸、

(18) 5-アミノ-6-オキソ-2-ベンジル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

(19) 5-アミノ-6-オキソ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,

6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、または

10 (20) 5-アミノ-6-オキソ-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸

またはそれらの塩である請求の範囲2記載のピリミジン誘導体化合物。

7. 化合物が

15 (1) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

(2) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

20 (3) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-プロモフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

(4) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-プロモフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

(5) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

25 (6) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-ニトロフェニル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、

- (7) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-メチルフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (8) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 5 (9) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (10) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (11) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 10 (12) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(4-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (13) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(3-ベンジルオキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 15 (14) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(2-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (15) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (16) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 20 (17) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-メチル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- (18) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-ベンジル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、
- 25 (19) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸、または

(20) 5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-2-(1,3-ジオキサインダン-5-イル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸
またはそれらの塩である請求の範囲3記載のピリミジン誘導体化合物。

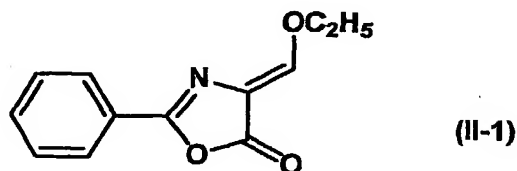
5 8. 化合物が

(1) 4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸
またはそれらの塩である請求の範囲4記載のピリミジン誘導体化合物。

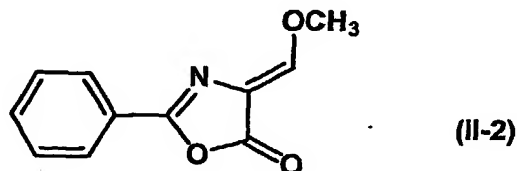
10 9. 化合物が

(1) 4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸
またはそれらの塩である請求の範囲5記載のピリミジン誘導体化合物。

15 10. 式(II-1)

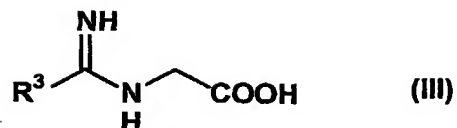


で示される4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンまたは式(II-2)



20 で示される4-メトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンと

一般式 (III)

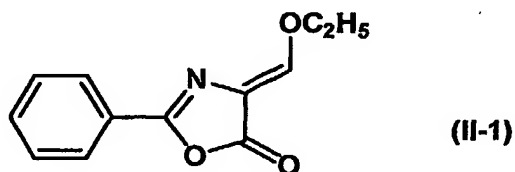


(式中、 R^3 は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

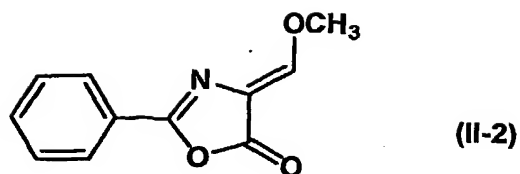
5 示されるアミノ酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を反応させることを特徴とする請求の範囲3記載の5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

11. 請求の範囲3記載の5-ベンゾイルアミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を脱保護
10 反応に付すことを特徴とする請求の範囲2記載の5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

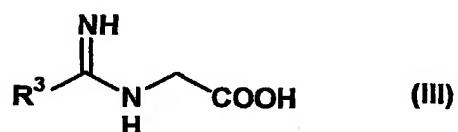
15 12. 請求の範囲10記載の式 (II-1)



示される4-エトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンまたは式 (II-2)



で示される4-メトキシメチレン-2-フェニルオキサゾリン-5-オンと一般式 (III)

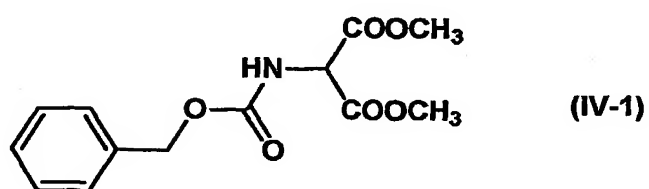


5 (式中、R³は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

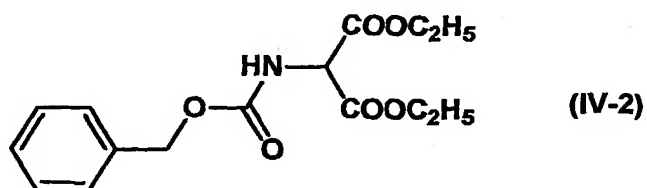
で示されるアミノ酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を反応させ、さらに脱保護反応に付すことを特徴とする請求の範囲2記載の5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

10

13. 式 (IV-1)

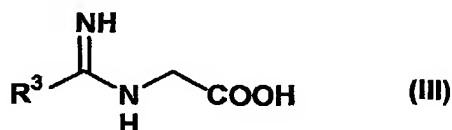


で示されるベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジメチルまたはその塩または式 (IV-2)



15

で示されるベンジルオキシカルボニルアミノマロン酸ジエチルまたはその塩と一般式 (III)



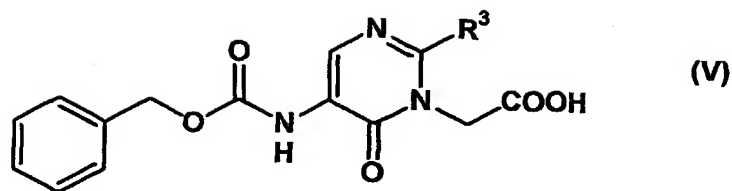
(式中、R³は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

- 5 5 で示されるアミジノ酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を反応させることを特徴とする請求の範囲4記載の4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

- 10 14. 請求の範囲4記載の4-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩をハロゲン化反応に付すことを特徴とする請求の範囲5記載の4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

- 15 15. 請求の範囲5記載の4-クロロ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を水素化分解に付すことを特徴とする請求の範囲2記載の5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

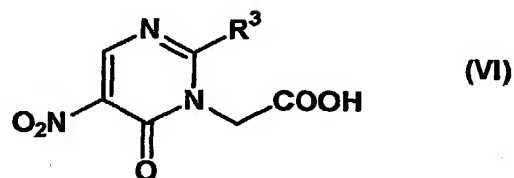
- 20 16. 一般式 (V)



(式中、R³は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

で示される5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジ
 ヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を脱保護反
 5 応に付すことを特徴とする請求の範囲2記載の5-アミノ-6-オキソ-1,
 6-ジヒドロピリミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製
 造方法。

17. 一般式 (VI)

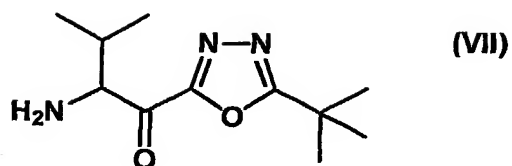


10

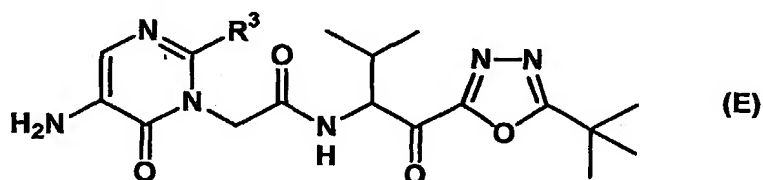
(式中、R³は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

で示される5-ニトロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イ
 ル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩を還元反応に付すことを特徴とする請
 求の範囲2記載の5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-
 15 1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩の製造方法。

18. 請求の範囲2記載の5-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピ
 リミジン-1-イル酢酸誘導体化合物またはそれらの塩と式 (VII)



で示される (RS) - 2 - (2-アミノ-3-メチルブチリル) - 5-tert-
ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾールまたはその塩をアミド化反応に付す
ことを特徴とする一般式 (E)



5

(式中、 R^3 は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

で示される (RS) - N - [1 - (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジ
アゾール-2-イルカルボニル) - 2-メチルプロピル] - 2 - (5-アミ
ノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) アセトアミド誘

10 導体化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

図 1

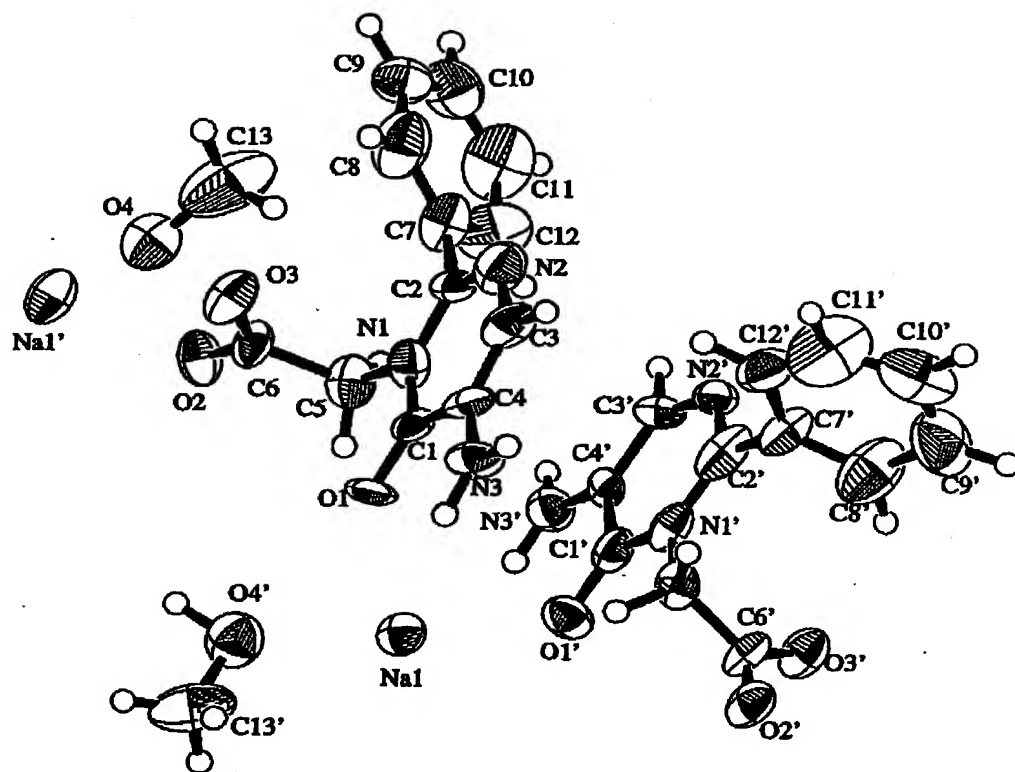
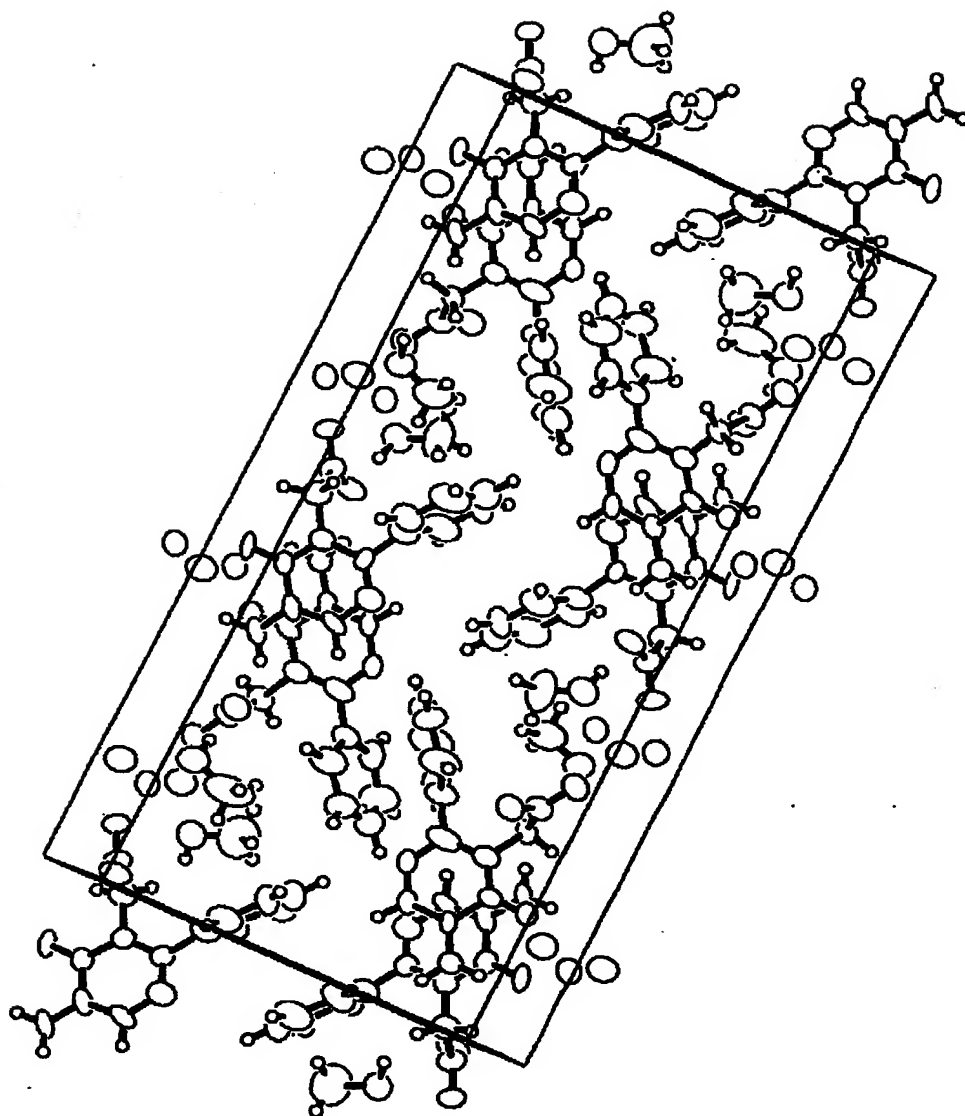


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D 239/47, C07D 413/12, C07D 239/54, C07D 405/04 // A61K 31/4245, A61K 31/513, A61K 31/506

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D 239/47, C07D 413/12, C07D 239/54, C07D 405/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/55145 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 September, 2000 (24.09.2000), & EP 1162199 A1	1-18
A	WO 99/32459 A1 (Yoshitomi Pharm. Ind.), 01 July, 1999 (01.07.1999), & AU 9916849 A	1-18
A	WO 96/33974 A1 (Green Cross Corporation), 31 October, 1996 (31.10.1996), & EP 826671 A1 & US 5948785 A & CA 2219364 A & CN 1304931 A	1-18
A	EP 528633 A1 (Imperial Chemical Ind.), 24 February, 1993 (24.02.1993), & JP 5-286946 A & US 5254558 A & CA 2076226 A & AU 9221016 A	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
13 February, 2002 (13.02.02)

Date of mailing of the international search report
26 February, 2002 (26.02.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11371

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	OHMOTO, K. et al., "Design and synthesis of new orally active nonpeptidic inhibitors of human neutrophil elastase", J. Med. Chem., 28 December, 2000 (28.12.2000), Vol.43, No.26, pages 4927 to 4929	1-18
P,X	OHMOTO, K. et al., "Development of orally active nonpeptidic inhibitors of human neutrophil elastase", J. Med. Chem., April, 2001 (04.2001), Vol.44, No.8, pages 1268 to 1285	1-18
P,X	OHMOTO, K. et al., "Design and synthesis of new orally active inhibitors of human neutrophil elastase", Bioorg. Med. Chem., May, 2001 (05.2001), Vol.9, No.5, pages 1307 to 1323	1-18
P,X	OHMOTO, K. et al., "Improved synthesis of a new nonpeptidic inhibitor of human neutrophil elastase", Synlett, February, 2001 (02.2001), No.2, pages 299 to 301	1-18

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/11371

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 239/47, C07D 413/12, C07D 239/54, C07D 405/04 // A61K 31/4245, A61K 31/513, A61K 31/506

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 239/47, C07D 413/12, C07D 239/54, C07D 405/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/55145 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000. 09. 24 & EP 1162199 A1	1-18
A	WO 99/32459 A1 (YOSHITOMI PHARM. IND.) 1999. 07. 01 & AU 9916849 A	1-18
A	WO 96/33974 A1 (GREEN CROSS CORP.) 1996. 10. 31 & EP 826671 A1 & US 5948785 A & CA 2219364 A & CN 1304931 A	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 02. 02

国際調査報告の発送日

26.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二

4B 9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 528633 A1 (IMPERIAL CHEMICAL IND.) 1993. 02. 24 & JP 5-286946 A & US 5254558 A & CA 2076226 A & AU 9221016 A	1-18
P, A	OHMOTO, K. et al. Design and synthesis of new orally active nonpeptidic inhibitors of human neutrophil elastase. J. Med. Chem. 2000. Dec. 28, Vol. 43, No. 26, p. 4927-9	1-18
P, X	OHMOTO, K. et al. Development of orally active nonpeptidic inhibitors of human neutrophil elastase. J. Med. Chem. 2001. Apr. , Vol. 44, No. 8, p. 1268-85	1-18
P, X	OHMOTO, K. et al. Design and synthesis of new orally active inhibitors of human neutrophil elastase. Bioorg. Med. Chem. 2001. May, Vol. 9, No. 5, p. 1307-23	1-18
P, X	OHMOTO, K. et al. Improved synthesis of a new nonpeptidic inhibitor of human neutrophil elastase. Synlett 2001. Feb., No. 2, p. 299-301	1-18